

**Universidad Autónoma De Querétaro  
Facultad de Química**

**Caracterización del perfil químico del extracto  
metanólico-acuoso de *Millepora complanata***

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para  
obtener el Grado de

**Maestro en Ciencias Químico Biológicas**

**Presenta**

Dalia María Guerrero Salinas

**Dirigido por:**

Dra. Alejandra Rojas Molina

Querétaro, Qro. A septiembre de 2023



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



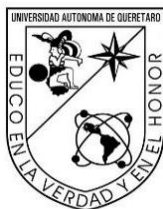
Caracterización del perfil químico del extracto  
metanólico acuoso de *Millepora complanata*

**por**

Dalia María Guerrero Salinas

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0  
Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Clave RI:** FQMAC-245700



**Universidad Autónoma De Querétaro**  
**Facultad de Química**  
**Maestría en Ciencias Químico Biológicas**

**Caracterización del perfil químico del extracto metanólico-acuoso de**  
***Millepora complanata***

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de

**Maestro en Ciencias Químico Biológicas**

**Presenta**

Dalia María Guerrero Salinas

**Dirigido por:**

Dra. Alejandra Rojas Molina

Dra. Alejandra Rojas Molina

Presidente

Dr. Francisco Luna Vázquez

Secretario

M. en C. Esteban de Jesús Alcantar Orozco

Vocal

Dra. Juana Isela Rojas Molina

Suplente

Dr. César Ibarra Alvarado

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Septiembre 2023

México

## **DEDICATORIA**

### **A MI FAMILIA**

“LA FAMILIA ES LA BRÚJULA QUE GUÍA NUESTRO CAMINO, LA  
INSPIRACIÓN PARA CAMINAR HASTA LO ALTO DE LA MONTAÑA Y EL  
MAYOR CONSUELO CUANDO ALGO SALE MAL”

¡GRACIAS POR SU APOYO Y AMOR INCONDICIONAL!

## **AGRADECIMIENTO**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por el apoyo de beca de maestría (CVU: 1144225).

A mi alma máter, la Universidad Autónoma de Querétaro por permitirme seguir formándome profesionalmente en la Maestría en Ciencias Químico Biológicas del Posgrado de la Facultad de Química.

A mis sinodales la Dra. Juana Isela Rojas Molina, el Dr. César Ibarra Alvarado, el Dr. Francisco Luna Vázquez y el M. en C. Esteban de Jesús Alcantar Orozco por apoyarme y guiarme en el camino.

A mi directora de tesis, la Dra. Alejandra Rojas Molinas por sus enseñanzas, su apoyo y por ser un modelo a seguir.

A mis compañeros y amigos de la maestría, gracias por la compañía en esta travesía.

A Diana y a Fer por apoyarme incondicionalmente, siempre, incluso a la distancia. Las amo.

A Roberto por su apoyo total, por su empatía, sus consejos, su compañía y su amor inconmensurable. Te amo.

A mi hermana, Daniela, por su apoyo, su cariño, su paciencia y por ser un ejemplo para mí. Eres la mejor. Te amo.

A mis padres, que son mi motor de cada día. Gracias por guiarme y apoyarme incondicionalmente en cada escalón. Todo esto no sería posible sin su esfuerzo y sacrificio, los amo infinitamente.

## ÍNDICE

	Página
RESUMEN.....	10
ABSTRACT .....	12
1. INTRODUCCIÓN .....	13
2. ANTECEDENTES .....	16
2.1 <i>Phylum</i> Cnidaria.....	16
2.1.1 Taxonomía.....	17
2.1.2 Simbiosis Cnidario-Symbiodiniacea .....	20
2.1.2.1 Familia Symbiodiniaceae.....	20
2.1.3 Cnidarios constructores de arrecifes como organismos holobiontes.....	21
2.1.4 Importancia ecológica de los arrecifes coralinos.....	22
2.1.4.1 Calentamiento global.....	23
2.1.4.2 Blanqueamiento de arrecifes coralinos .....	25
2.1.5 Importancia toxinológica de los cnidarios.....	26
2.1.6 Estudios químicos realizados sobre cnidarios.....	27
2.1.6.1 Metabolitos secundarios identificados en organismos del <i>Phylum</i> Cnidaria	29
2.2 Clase Hydrozoa .....	32
2.2.1 Características.....	34
2.2.2 Estudios químicos realizados sobre especies de la clase Hydrozoa.....	35
2.2.2.1 Metabolitos secundarios .....	36
2.3 Cnidarios del género <i>Millepora</i> .....	37
2.3.1 <i>Millepora complanata</i> .....	38
2.3.2 Importancia ecológica de las especies del género <i>Millepora</i> .....	40
2.3.3 Importancia toxinológica de los organismos del género <i>Millepora</i> .....	40
2.3.4 Estudios químicos realizados sobre especies del género <i>Millepora</i> .....	41
2.3.4.2 Importancia del estudio de los productos naturales de origen marino .....	41
3. JUSTIFICACIÓN.....	42
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	43
5. HIPÓTESIS.....	43

6. OBJETIVOS.....	44
6.1 Objetivo General.....	44
6.2    Objetivos específicos.....	44
7. MATERIALES Y MÉTODOS .....	45
7.1 Recolección de los especímenes.....	45
7.2 Preparación de los extractos de metanol al 70% en agua a partir de los especímenes de los hidrocorales .....	45
7.3 Construcción de la base de datos.....	46
7.4 Análisis espectroscópico mediante cromatografía de líquidos de ultra rendimiento (CLUR-EM) del extracto metanólico-acuoso (70:30) obtenido a partir de <i>M. complanata</i> .....	46
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	48
8.1 Construcción de la base de datos.....	48
8.2 Análisis espectroscópico mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI del extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> .....	49
8.2.1 Compuestos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M.</i> <i>complanata</i> .....	50
8.2.1.1 Terpenos .....	51
8.2.1.1.1 Sesquiterpenos .....	52
8.2.1.1.2 Diterpenos.....	59
8.2.1.1.3 Triterpenos.....	68
8.2.1.1.3.1 Esteroides.....	68
8.2.1.2 Alcoholes .....	76
8.2.1.3 Aminoácidos .....	77
8.2.1.3.1 Aminoácidos tipo micosporina (MAA).....	78
8.2.1.4 Macrólidos.....	78
8.2.1.5 Péptidos.....	80
8.2.1.6 Alcaloides .....	80
8.2.1.7 Otros compuestos.....	81
9. CONCLUSIONES.....	88
10. REFERENCIAS .....	88
11. ANEXOS.....	121

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Especies reconocidas del género <i>Millepora</i> y su distribución (Dubé et al, 2020).	39
Tabla 2. Gradiente de elución para el análisis mediante UPLC-MS <sup>2</sup> .....	47
Tabla 3. Ajustes del instrumento utilizados para cada polaridad .....	47
Tabla 4. Sesquiterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (+) .....	53
Tabla 5. Sesquiterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (-) .....	54
Tabla 6. Diterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (+) .....	59
Tabla 7. Diterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (-) .....	60
Tabla 8. Triterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> .....	68
Tabla 9. Esteroides identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (+) .....	69
Tabla 10. Esteroides identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (-) .....	70
Tabla 11. Alcohol identificado en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> .....	76
Tabla 12. Aminoácidos esenciales y no esenciales identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> .....	77
Tabla 13. Macrólidos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (+) .....	79
Tabla 14. Péptidos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> .....	80
Tabla 15. Alcaloides identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> .....	81
Tabla 16. Otros compuestos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (+) .....	81
Tabla 17. Otros compuestos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i> mediante UHPLC-MS <sup>2</sup> ESI (-) .....	82



## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Anatomía de un cnidocito	17
Figura 2: Árbol filogenético del <i>Phylum</i> Cnidaria	18
Figura 3. Roles y relaciones entre corales y sus simbioses	24
Figura 4. Comparación entre un arrecife coralino en condiciones óptimas (izquierda) y un arrecife coralino blanqueado (derecha)	26
Figura 5. Estructuras de dos terpenoides aislados de cnidarios	30
Figura 6. Esteroides aislados de <i>Dendronephthya sp</i>	30
Figura 7. Estructuras de dos alcaloides aislados de cnidarios	31
Figura 8. Aminoácidos tipo micosporina aislados de <i>Anthopleura elegantissima</i>	32
Figura 9. Ejemplos de especies pertenecientes a cada Orden de la Clase Hydrozoa	34
Figura 10. Ciclo de vida típico de los hidroides	36
Figura 11. Imagen submarina de <i>Millepora complanata</i>	38
Figura 12. Construcción de base de datos. 5,767 moléculas que incluyen PNM aislados de organismos del <i>Phylum</i> Cnidaria, Aminoácidos esenciales (AAs), Aminoácidos tipo micosporina (MAAs) y moléculas reportadas de la clase Hydrozoa y de <i>Millepora complanata</i>	48
Figura 13. Cromatograma de la muestra MCN en modo ESI (+)	49
Figura 14. Cromatograma de la muestra MCN en modo ESI (-)	49
Figura 15. Análisis de la naturaleza química del extracto metanólico acuoso de <i>M. complanata</i>	51
Figura 16. Compuestos de naturaleza terpenoide identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de <i>M. complanata</i>	52

## ACRÓNIMOS

<b>AA</b>	Aminoácido
<b>CLUR-EM</b>	Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento acoplada a Espectrometría de Masas
<b>DMSP</b>	Dimetilsulfoniopropionato
<b>EC50</b>	Median Effective Concentration: concentración media efectiva
<b>ED50</b>	Median Effective Dose: dosis media efectiva
<b>EIMS</b>	Electron Ionization Mass Spectrometry: espectrometría de masas con ionización por impacto electrónico
<b>ESIMS</b>	Electron Ionization Mass Spectrometry: espectrometría de masas con ionización por impacto electrónico
<b>FABMS</b>	Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry: espectrometría de masas de bombardeo por átomos rápidos
<b>HRCIMS</b>	High Resolution Chemical Ionization Mass Spectrometry: espectrometría de masas de alta resolución con ionización química
<b>HREIMS</b>	High-resolution Electron Ionization Mass Spectrometry: espectrometría de masas de alta resolución con ionización por impacto electrónico
<b>HRESIMS</b>	High-resolution Electrospray Ionisation Mass Spectrometry: espectrometría de masas de alta resolución con ionización por electrospray
<b>HRFABMS</b>	High Resolution Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry: espectrometría de masas de alta resolución con ionización por bombardeo por átomos rápidos
<b>HRMS</b>	High-resolution Mass Spectrometry: espectrometría de masas de alta resolución
<b>HTS</b>	High Throughput Screening: Cribado de Alto Rendimiento
<b>LC50</b>	Median Lethal Concentration: concentración letal media
<b>MAAs</b>	Mycosporine-like amino acids: Aminoácidos tipo micospolina
<b>MEP/DOXP</b>	Ruta del Metileritrol Fosfato
<b>MIC</b>	Concentración mínima inhibitoria
<b>MNP</b>	Productos Naturales Marinos
<b>MVA</b>	Ruta del ácido mevalónico o mevalonato
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>SN</b>	Sistema Nervioso
<b>UPLC-MS<sup>2</sup></b>	Ultra-high Performance Liquid Chromatography-MS/MS: Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento acoplada a Espectrometría de Masas/Masas

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD DE ESTUDIANTE: Declaro que los datos propios obtenidos en esta investigación fueron generados durante el desarrollo de mi trabajo de tesis de forma ética y que reporto detalles necesarios para que los resultados de esta tesis sean reproducibles en eventuales investigaciones futuras. Finalmente, este manuscrito de tesis es un trabajo original en el cual se declaró y dio reconocimiento a cualquier colaboración o cita textual presentadas en el documento.

ATENTAMENTE

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Dalia', is positioned above a horizontal line.

---

IBT. Dalia María Guerrero Salinas

## RESUMEN

Los hidrocorales del género *Millepora* (*Phylum* Cnidaria; Clase Hydrozoa) poseen una gran importancia ecológica, ya que representan los segundos organismos formadores de arrecifes coralinos a nivel mundial, después de los corales (*Phylum* Cnidaria; Clase Anthozoa). Estos cnidarios sintetizan toxinas que inducen severas lesiones en la piel de los humanos y también pueden ocasionar efectos sistémicos, tales como daño renal y pulmonar. Nuestro grupo de investigación analizó el efecto del estrés térmico, derivado del calentamiento global, sobre el proteoma de *M. alcicornis* y sobre el transcriptoma, el proteoma y el metaboloma de *M. complanata*. A la fecha, se desconoce cuáles son los principales metabolitos secundarios y especializados que sintetizan los cnidarios del género *Millepora*, y el papel que éstos desempeñan en sus mecanismos de toxicidad. Tampoco, se ha explorado si estos organismos sintetizan aminoácidos tipo micosporina, los cuales desempeñan una importante función de protección ante la radiación UV en otros cnidarios. Por otra parte, está bien documentado que los cnidarios sintetizan una amplia gama de metabolitos secundarios, a los cuales se les han demostrado diversos efectos biológicos, de manera que estos podrían representar prototipos estructurales para el desarrollo de nuevos fármacos y/o herramientas de investigación. En este contexto, el presente estudio tuvo por objetivo caracterizar el perfil químico del extracto metanólico-acuoso de *M. complanata*. Para ello, se preparó un extracto metanólico-acuoso (70:30) de especímenes del hidrocoral recolectados en Puerto Morelos, Quintana Roo, México. El análisis del perfil químico del extracto se llevó a cabo mediante Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento acoplada a Espectrometría de Masas (CLUR-EM). Se pre-identificaron un total de 1370 entidades químicas. En el modo de ionización positiva se detectaron 1083 iones moleculares de los cuales 562 se pre-identificaron y de éstos 90 se aceptaron. Mientras que, en el modo de ionización negativa se detectaron 287 iones moleculares de los cuales 147 se pre-identificaron y 14 se aceptaron. De manera general, se identificaron 104 compuestos, incluyendo terpenos (72 %), aminoácidos (4 %), tanto esenciales como tipo micosporina, macrólidos (3 %), purinas (2 %), derivados de acetileno (2 %), péptidos (2 %), alcaloides (2 %) y otros (13 %), en esta última clasificación se encuentran compuestos como ácidos carboxílicos, lactonas, pirazinas, derivados de naftaleno, amidas grasas, linderazulenos, entre otros.

**Palabras clave:** hidrocoral, *Millepora complanata*, metabolitos secundarios, arrecifes de corales, Hydrozoa, cnidario.

## ABSTRACT

Hydrocorals of the genus *Millepora* (Phylum Cnidaria; Class Hydrozoa) have great ecological importance, since they represent the second-largest reef-forming organisms worldwide, after corals (Phylum Cnidaria; Class Anthozoa). These cnidarians are commonly known as "fire corals" since they synthesize toxins capable of inducing severe lesions when they come into contact with human skin. Hydrocoral toxins can also cause systemic damage including kidney and lung damage. Several studies have provided evidence that protein toxins synthesized by *Millepora* species include neurotoxins, toxins with phospholipase A2 and protease enzymatic activity, and pore-forming toxins. Additionally, our research group detected in an aqueous extract obtained from *M. complanata*, the presence of non-protein toxins that induce lethality in mice. Our research group has also addressed the study of the effect of thermal stress, derived from global warming, on the *M. alcicornis* proteome and on the transcriptome, proteome, and metabolome of *M. complanata*. To date, the secondary and specialized metabolites synthesized by cnidarians of the genus *Millepora* is unknown, nor its role in the toxicity mechanisms of hydrocorals. Neither has it been explored whether these organisms synthesize mycosporin-type amino acids, which play an important protecting role against UV radiation in other cnidarians. On the other hand, it has been widely documented that cnidarians synthesize several secondary metabolites, which display various biological effects. Therefore, the secondary and specialized metabolites synthesized by species of the genus *Millepora* could represent structural prototypes for the development of new drugs and/or research tools. In this context, the present research project aimed to characterize the chemical profile of the methanolic-aqueous extract obtained from the hydrocoral *Millepora complanata*. To fulfill this objective, a methanol-aqueous (70:30) extract was prepared from *M. complanata* specimens collected in September 2016 in the Puerto Morelos reef located in Quintana Roo, Mexico. Analysis of the chemical profile of the extract was carried out by ultra-resolution liquid chromatography coupled to mass spectrometry. A pre-identification of 1370 chemical entities was made. 1083 molecular ions were detected with positive ionization, of which 562 were pre-identified and 90 were accepted. With negative ionization 287 molecular ions were detected, of which 147 were pre-identified and 14 were accepted. In summary, 104 compounds were identified including terpenes (72 %), essential and mycosporine-like amino acids (4 %), macrolides (3 %), purines (2 %), acetilenic derivatives (2 %), peptides (2 %), alkaloids (2 %) and others (13 %). **Keywords:** hydrocoral, *Millepora complanata*, secondary metabolites, coral reefs, Hydrozoa, cnidarian.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los arrecifes de coral son uno de los ecosistemas marinos con mayor biodiversidad en el planeta, a pesar de que ocupan sólo el 0.1% de la superficie total de los océanos. Representan el hábitat de un cuarto de todas las especies marinas, incluyendo peces, moluscos, gusanos, crustáceos, equinodermos, esponjas, tunicados y otros cnidarios (Spalding *et al.*, 2001). También proveen protección costera y brindan soporte económico a más de 10 millones de personas que viven en las costas tropicales. Los bienes económicos y los servicios del ecosistema de arrecifes de corales están valuados en más de 20 billones de dólares anuales. Se estima que más del 90 % de las especies que habitan los arrecifes de coral aún no han sido descritas, por ello, no resulta sorprendente que los organismos que constituyen estos ecosistemas sean productores de una gran variedad de moléculas bioactivas estructuralmente únicas y que ocupan un amplio espacio químico, razón por la cual pueden considerarse muy valiosas como prototipos estructurales para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos y productos biotecnológicos (Olguín-López *et al.*, 2018).

La viabilidad de los arrecifes de coral depende, en gran medida, de la capacidad constructora de estructuras arrecifales que tienen los corales hermatípicos y los hidrocorales. Estos cnidarios viven en simbiosis con algas unicelulares de la familia Symbiodinaceae. Esta relación simbiótica le permite al hospedante almacenar la energía de la radiación solar fotosintetizada por las algas como carbono orgánico fijado, mientras que el huésped recibe a cambio, nutrientes inorgánicos reciclados por el metabolismo del hospedante (e.g. amonio y dióxido de carbono). Este intercambio es crítico para la biomineralización, proceso que consiste en la formación del esqueleto del coral a través de la precipitación de carbonato de calcio alrededor de la matriz extracelular (Putnam *et al.*, 2017). Los ecosistemas arrecifales han existido por más de 240 millones de años en nuestro planeta. Desafortunadamente, en la actualidad enfrentan un declive acelerado

debido a diversos factores antropogénicos, tales como el calentamiento global, el cual, además de la elevada radiación ultravioleta y la acidificación de los océanos provoca la disrupción de la simbiosis Cnidario-Symbiodiniaceae originando el fenómeno conocido como “blanqueamiento de arrecifes de coral”. Recientes eventos de blanqueamiento de corales afectaron al 74 % de los arrecifes a nivel mundial, datos indican que se perdió al menos la mitad de la población de corales en la Gran Barrera de Coral de Australia, el sistema de arrecifes más grande del mundo. Algunas predicciones establecen que con un aumento de 1.5 °C, en el escenario actual del calentamiento global, podría disminuir del 70 % al 90 % de los arrecifes de corales, mientras que con un aumento de 2 °C se perdería hasta un 99 % (IPCC, 2018). Este panorama refleja la crítica importancia del estudio y comprensión de las interacciones simbióticas que se establecen en el organismo holobionte de los corales e hidrocorales. Indudablemente, este conocimiento conducirá al diseño de nuevas estrategias para la protección y la conservación de los arrecifes de coral (Boilard *et al.*, 2020).

De un total de 10,000 especies de cnidarios que se conocen hasta el momento, solamente 70 inducen efectos tóxicos en el humano. Entre estas especies destacan los hidrocorales del género *Millepora* (Hashimoto, 1979), conocidas comúnmente como “corales de fuego”, las cuales, al entrar en contacto con la piel de los humanos, causan lesiones dolorosas similares a quemaduras (Sagi *et al.*, 1987; Bianchini *et al.*, 1988; Kropp *et al.*, 2018). Varios estudios han demostrado que las toxinas sintetizadas por las especies del género *Millepora* son principalmente proteínas termolábiles (Morabito *et al.*, 2017; Remigante *et al.*, 2018). Sin embargo, nuestro grupo de trabajo ha encontrado evidencia que apoya la presencia de toxinas termoestables, probablemente metabolitos secundarios, en los venenos de estos hidrocorales (García-Arredondo, 2015). Por otra parte, un gran número de metabolitos secundarios bioactivos se han encontrado en cnidarios, principalmente en especies de la clase Anthozoa. En contraste, los metabolitos secundarios que se han encontrado en especies de la clase Hydrozoa

son muy pocos y a la fecha no se ha realizado ningún estudio químico con el fin de caracterizar los metabolitos secundarios y especializados que sintetizan las especies del género *Millepora*, ni tampoco se ha determinado el papel que éstos desempeñan en los mecanismos de toxicidad inducidos por estos hidrocorales.

En este contexto, se planteó el presente proyecto de tesis que tuvo como objetivo general caracterizar el perfil químico del extracto metanólico-acuoso del hidrocoral *Millepora complanata*, a fin de identificar el mayor número de metabolitos secundarios y especializados que sintetiza este cnidario.



## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 *Phylum Cnidaria*

El *Phylum Cnidaria*, perteneciente al Reino Animalia, comprende más de 13,000 especies de organismos acuáticos distribuidos, tanto en agua dulce como salada, la mayoría de ellos marinos. La característica más distintiva de los cnidarios es la presencia de cnidocitos, un tipo de células sensoriales que poseen organelos citoplasmáticos en forma de cápsulas, como se muestra en la Figura 1, que contienen un túbulo o filamento eversible y, al ser estimulados, tienen funciones de defensa (nematocistos) al secretar sustancias urticantes, de adhesión a superficies y captura de presas (espirocistos) y de formación de tubos (pticocistos), entre otras (Kass-Simon y Scappaticci, 2002; Daly *et al.*, 2007; Babonis y Martindale, 2014).

El cuerpo de los cnidarios se caracteriza por tener una simetría radial y una estructura simple, que consta de una cavidad central rodeada por dos capas celulares (endodermis y ectodermis) separadas por una capa gelatinosa llamada mesoglea. Los cnidarios tienen ciclos reproductivos complicados que comprenden una etapa sexual y una asexual que incluyen etapas de desarrollo como plánula, pólipo y medusa. Algunos cnidarios son completamente móviles, mientras otros son completamente sésiles, sin embargo, la mayoría tienen ambos estadios (Jankowski y Anokhin, 2019). Otra característica del *Phylum Cnidaria* es la presencia de proteínas fluorescentes endógenas. Desde el año 1999 hasta 2016, Martini y Haddock estudiaron la bioluminiscencia en el océano Pacífico oriental cuantificando la distribución de organismos bioluminiscentes (76 %) y no bioluminiscentes (24 %) en 553 grupos filogenéticos (especies, géneros, familias). Se encontró que el 32.7 % de los organismos que emiten luminiscencia pertenecen al *Phylum Cnidaria*. Se sugiere que la presencia de proteínas

fluorescentes imparte protección ante los depredadores y funciones de atracción de presas, simbiontes y parejas potenciales (Lewis, 2012).

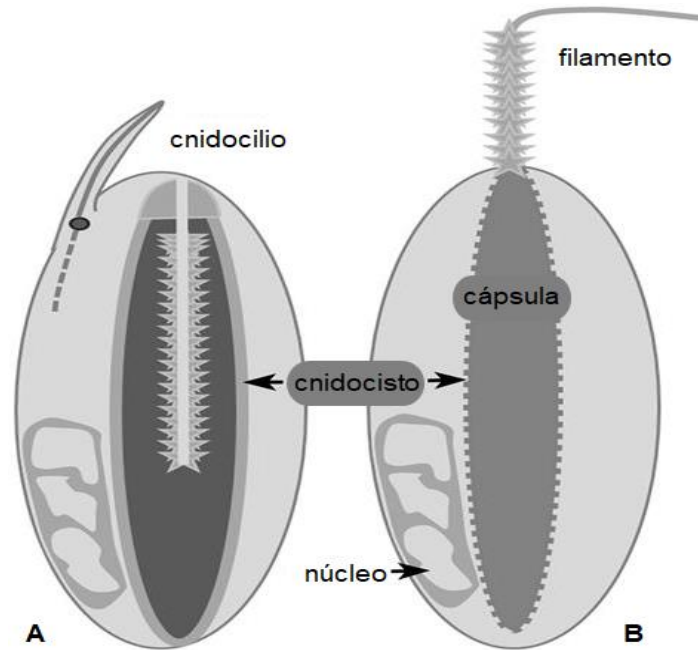


Figura 1. Anatomía de un cnidocito. (A) Inactivo. La estimulación del cnidocilio activa la exocitosis del contenido del cnidocito. (B) Activo (disparado). El filamento es evertido de la cápsula del cnidocito. Modificado de Babonis y Martindale (2014).

### 2.1.1 Taxonomía

Al día de hoy, los organismos del *Phylum* Cnidaria se encuentran distribuidos en 7 clases, como se muestra en la Figura 2 (NCBI, 2020):

- Anthozoa: comprende pólipos solitarios y coloniales que pueden, o no, tener un esqueleto formado por minerales y/o proteínas. Se dividen, de acuerdo con la simetría por el número de tentáculos: aquellos que pertenecen a la subclase Hexacorallia tienen una simetría hexamérica, mientras que las especies de la subclase Octocorallia, poseen una simetría octamérica. La clase Anthozoa incluye casi 8,000 especies, entre las cuales se encuentran anémonas de mar, anémonas tubo, corales negros, corales

pétreos, corales falsos, zoántidos, corales blandos y plumas de mar (Daly, 2007; NCBI, 2020).

- Cubozoa: se conforma de 93 especies de cubomedusas, nombradas así por la forma cúbica de su cuerpo (NCBI, 2020). Son pólipos solitarios que se transforman en medusas, se caracterizan por tener tentáculos concentrados en 4 vertientes y un velo transparente, que alberga un ojo complejo que les permite seguir objetos en movimiento y responder rápidamente a cambios de intensidad de luz. (Daly, 2007). Comúnmente se conocen como “avispa de mar” debido a su poderoso veneno, cuyas toxinas pueden ser fatales (Gasca y Loman-Ramos, 2014).
- Hydrozoa: conforma un grupo heterogéneo de casi 3,000 especies que se diferencian de acuerdo con su ciclo de vida, por lo que se pueden encontrar hidras, medusas e hidrocorales, distribuidos tanto en solitario como en colonias. (Gasca, 2014; NCBI, 2020).
- Myxozoa: está conformada por cnidarios endoparásitos y se conocen aproximadamente 2,180 especies, sin embargo, se cree que hay más de 30,000 especies no descubiertas. Tienen asociada una cápsula polar, una estructura compleja compuesta por un tubo o filamento eversible que facilita su fijación al huésped. Esta estructura es la característica que posibilitó su clasificación dentro del *Phylum* Cnidaria (Chang, 2015; Atkinson, 2018; NCBI, 2020).
- Polydipodiozoa: es una clase monoespecífica contenida por *P. hydriforme*, se conforma por animales con múltiples tentáculos que, al igual que la clase Myxozoa, son endoparásitos (NCBI, 2020).
- Scyphozoa: esta clase está compuesta por organismos comúnmente llamados medusas verdaderas, existen 545 especies registradas divididas en 3 órdenes: Coronatae, Rhizostomeae y Semaestomeae. Se

caracterizan por tener un ciclo de vida de pólipo y medusa. Son organismos marinos invertebrados con un cuerpo suave, largo y gelatinoso con forma de campana (Santhanam, 2020; NCBI, 2020).

- Staurozoa: esta clase está actualmente representada por cerca de 50 especies. Los estaurozoos, comúnmente llamados medusas pedunculadas, junto con las clases Cubozoa, Scyphozoa e Hydrozoa, pertenecen al sub*Phylum* Medusozoa. El ciclo de vida de las especies de la clase Staurozoa comprende una forma larvaria libre (plánula) que se modifica para dar origen a una medusa. Se caracterizan por su forma de cáliz con un pedúnculo aboral, mediante el cual se fijan a un sustrato, comúnmente a algas o rocas (Souza, 2019; NCBI, 2020).

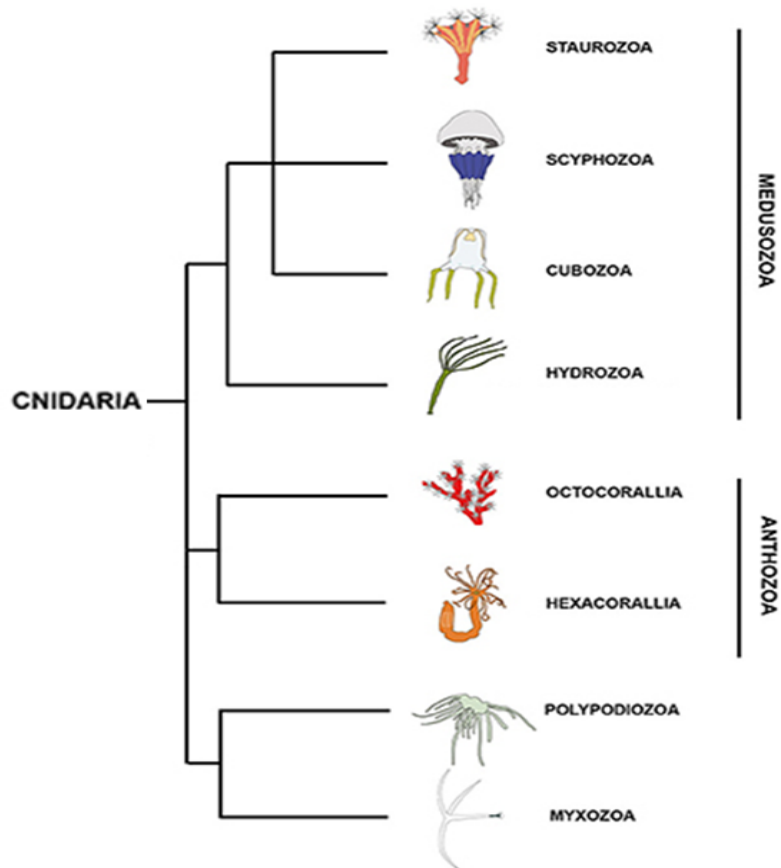


Figura 2: Árbol filogenético del *Phylum* Cnidaria. Modificado de Leclère y Röttinger (2017).

### 2.1.2 Simbiosis Cnidario-Symbiodiniaceae

Los eucariontes han adquirido beneficios metabólicos de la fotosíntesis a lo largo de la evolución por medio de la obtención de simbioses. La estrecha relación entre organismos taxonómicamente lejanos, como los cnidarios y las algas dinoflageladas de la familia Symbiodiniaceae, es una interacción mutualista que se centra en el intercambio nutricional, en el que el simbionte convierte, a través de la fotosíntesis, la energía lumínica de la radiación solar en carbón orgánico, el cual transloca al hospedante, el simbionte recibe a cambio nutrientes inorgánicos disueltos, compuestos derivados del hospedante y hábitats con una gran cantidad de luz (Kirk y Weis, 2016; Matthews *et al.*, 2017).

La interacción entre cnidarios y algas dinoflageladas de la familia Symbiodiniaceae representa una de las más abundantes y ecológicamente exitosas de las simbiosis encontradas en la naturaleza. Los cnidarios, junto con las esponjas y los moluscos, son los organismos marinos más beneficiados con esta asociación. Para los corales suaves y los corales formadores de arrecifes esta relación puede ser facultativa o estrictamente obligada, por lo que su ruptura puede resultar letal para ecosistemas completos, dicho efecto se observa claramente en el blanqueamiento de corales. Por lo que la prevalencia de esta simbiosis es vital para el crecimiento continuo y sobrevivencia de los ecosistemas marinos (Herrera *et al.*, 2020).

#### 2.1.2.1 Familia Symbiodiniaceae

Symbiodiniaceae es una familia de algas unicelulares del orden de los Suessiales, clase Dinophyceae, compuesta por 7 géneros: *Symbiodinium*, clado A; *Breviolum*, clado B; *Cladocopium*, clado C; *Durusdinium*, clado D; *Effrenium*, clado E; *Fugacium*, clado F y *Gerakladium*, clado G. Estudios de morfología, fisiología y bioquímica muestran características ecológicas distintivas entre cada género. Estas diferencias se traducen en diferentes propiedades asociadas al coral hospedante, como el incremento de los ritmos de crecimiento, dependiendo del

tipo de simbiote. Por lo que la capacidad de asociación entre los corales y las algas dinoflageladas es un factor importante en la distribución de las especies, su desempeño metabólico y la tolerancia al estrés. Los corales escleractinios (Clase Anthozoa, Subclase Hexacorallia) se asocian comúnmente con Symbiodiniaceae del género *Symbiodinium*, *Breviolum*, *Cladocopium*, *Durusdinium* (clado A-D), y ocasionalmente con organismos del género *Fugacium* y *Gerakladium* (clado F, linaje Fr5, y G). Las células de las algas simbiotes están localizadas en el tejido endodérmico de los corales hospedantes, albergadas en lisosomas de origen membranal denominados simbiosomas (Ziegler *et al.*, 2019). La proximidad espacial de esta asociación endosimbiótica facilita un sistema de reciclado de nutrientes y productos metabólicos. Las algas reciben protección contra el daño por la radiación ultravioleta y reciben de su hospedante dióxido de carbono, que utilizan eficientemente en la fotosíntesis. Mientras que, el coral hospedante recibe a cambio compuestos de bajo peso molecular derivados de la fotosíntesis, tales como glucosa, glicerol y aminoácidos. Este intercambio puede cubrir casi toda la demanda energética del coral, que secreta carbonato de calcio para formar la gran estructura tridimensional típica de los arrecifes de corales, siendo así proveedores de un hábitat complejo que soporta una gran diversidad de especies (Kirk y Weis, 2016).

### **2.1.3 Cnidarios constructores de arrecifes como organismos holobiontes**

Los arrecifes coralinos tropicales cubren únicamente el 0.1 % del suelo marino, pero proveen hábitat a ~32 % de todas las especies multicelulares marinas y contribuyen al sustento de más de 600 millones de personas. Este ecosistema completo está soportado por sus especies fundadoras: los corales e hidrocorales constructores de arrecifes. Estos organismos sostienen la inmensa productividad de los arrecifes coralinos, colaboran en la cadena alimenticia marina y constituyen la estructura base de los arrecifes con sus esqueletos calcáreos. Además de su relación simbiótica con las algas de la familia Symbiodiniaceae, los corales e hidrocorales también albergan una diversa población de microorganismos que

comprende: protistas, hongos, bacterias, arqueas y virus. Dicha asociación de múltiples organismos es llamada holobionte (Figura 3). Este consorcio de organismos forma una red compleja de interacciones simbióticas que amplían el repertorio de metabolitos, la inmunidad y la capacidad de adaptación ambiental del cnidario hospedante. Por ello, los microorganismos pueden ser considerados como una parte fundamental del éxito ecológico de los corales y los arrecifes que éstos construyen (Pogoreutz *et al.*, 2020). La estabilidad del holobionte es frágil y el equilibrio entre un estado saludable del holobionte (eubiosis) y un estado “enfermo” (disbiosis) depende en gran medida de las condiciones ambientales. Entre los factores bióticos que tienen una influencia crucial en la salud del holobionte se encuentran: la presencia de patógenos, la disponibilidad de las presas, las poblaciones de algas y microbios fotosintéticos, la fisiología del huésped cnidario y los antecedentes genéticos, entre otros. Por otra parte, existen factores abióticos que impactan directa o indirectamente la homeostasis del holobionte, entre los que destacan: la temperatura, la radiación solar, el pH, el movimiento del agua, la cantidad de nutrientes, entre otros (Boilard *et al.*, 2020). Es importante mencionar que el cambio climático, junto con otros estresores antropogénicos, amenaza seriamente a los ecosistemas de los arrecifes de corales y ha sido vinculado con numerosos casos de disbiosis, causando una mayor susceptibilidad a patógenos oportunistas y, finalmente, la muerte del coral (MacKnight *et al.*, 2021).

#### **2.1.4 Importancia ecológica de los arrecifes coralinos**

Los arrecifes de corales representan el ecosistema más productivo del planeta, proveen importantes servicios al hábitat marino y son plataformas económicas muy importantes, ya que funcionan como ricos reservorios de biodiversidad, como áreas de pesca, forman barreras contra las tormentas y las zonas costeras que los contienen constituyen destinos ecoturísticos de gran demanda. Ya que los corales son la base trófica y estructural de estos ecosistemas, la salud y bienestar de estos organismos, junto con un buen equilibrio con sus hospedantes y su par

simbiótico, son críticos para la sanidad del ecosistema global (Kirk y Weis, 2016). Los corales poseen un rol destacado para el equilibrio de los ecosistemas donde se encuentran, estos cnidarios sirven de resguardo y protección para otras especies de animales, contribuyendo a su supervivencia, y suministran alimento a otras especies, de esta manera contribuyen a mantener el flujo de energía y el equilibrio de las redes tróficas. También funcionan como fijadores e incorporadores de sedimentos, producen carbonato de calcio, son sustratos para la colonización de otras especies y sitios ideales para la puesta de huevos (Brandl *et al.*, 2018).

#### **2.1.4.1 Calentamiento global**

El calentamiento global se refiere al efecto climático de la actividad humana, particularmente, la quema de combustibles fósiles y la deforestación masiva. El principio básico del calentamiento global considera el balance de la energía de radiación emitida por el Sol, que calienta la superficie terrestre, y la radiación térmica de la Tierra y la atmósfera, que es irradiada hacia el espacio exterior. El incremento de gases de efecto invernadero, que absorben la radiación infrarroja emitida por la superficie terrestre, resulta en la formación de una manta encima de la superficie, esta alteración del balance se restaura al incrementar la temperatura superficial de la Tierra, manteniéndola más caliente de lo que debería. En consecuencia, se pueden identificar cambios climáticos como olas de calor más frecuentes, más lluvias y el incremento en frecuencia e intensidad de eventos climáticos extremos (Houghton, 2005).



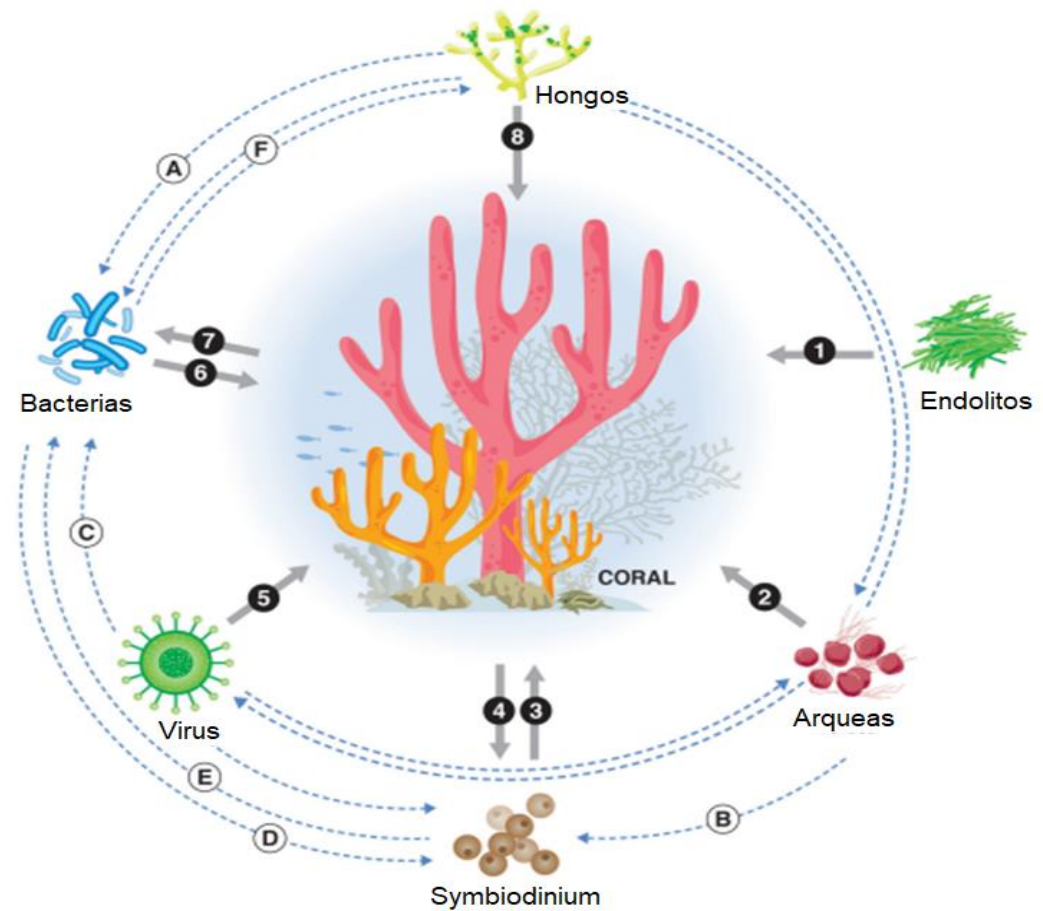


Figura 3. Roles y relaciones entre corales y sus simbios: (1) Transferencia de fotosintatos. (2) Ciclo del nitrógeno. (3) Principal fuente de carbono y DMSP. Protección contra la radiación UV. (4) Refugio y ciclo de nutrientes. (5) Transferencia genética. Bacteriófagos y control de algas. (6) Ciclo de nutrientes (azufre, carbono y nitrógeno). Control biológico de patógenos. (7) Refugio y ciclo de nutrientes. (8) Actividad antimicrobiana. Protección de células esqueletogénicas y contra la radiación UV. Posibles relaciones entre los simbios: (A) Disponibilidad de carbono y azufre mediante el catabolismo de DMSP. (B) Disponibilidad de fuentes de nitrógeno. (C) Transferencia de genes benéficos. (D) Disponibilidad de fuentes de nitrógeno. (E) Provisión de fuentes de carbono y azufre a través de la producción de DMSP. (F) Intercambio de nutrientes. Modificado de Peixoto *et al.* (2017).

#### **2.1.4.2 Blanqueamiento de arrecifes coralinos**

Como consecuencia del cambio climático, la temperatura de la superficie del mar ha incrementado provocando eventos masivos de blanqueamiento alrededor del mundo, disminuyendo notablemente la cantidad de arrecifes coralinos. Predicciones revelan que la tendencia actual del calentamiento global culminará con la pérdida del 90 % de dichas estructuras (Hoegh-Guldberg *et al.*, 2018). En el evento de blanqueamiento global de 2014-2017, el tercero en 20 años, mató miles de kilómetros cuadrados de corales y organismos del holobionte (Sully *et al.*, 2019). El blanqueamiento de corales es el resultado del rompimiento de la simbiosis con las algas endosimbiontes de la familia Symbiodiniaceae, lo cual deja expuesto su esqueleto de carbonato de calcio, característicamente blanco, a través del tejido transparente del hospedante (Figura 4). El estado de disbiosis puede ocurrir cuando el sistema inmune del hospedante activa procesos de apoptosis, autofagia, exocitosis, desprendimiento o necrosis celular y rechazo del alga fotosintética. El blanqueamiento también puede suceder cuando el alga pierde sus pigmentos debido a que las membranas tilacoidales son expuestas a los radicales libres de oxígeno (Boilard *et al.*, 2020). Existe evidencia que indica que la microbiota del holobionte de los cnidarios constructores de arrecifes coralinos desempeña un papel crucial en la respuesta adaptativa de los corales e hidrocorales ante las condiciones de su medio ambiente. De hecho, está plenamente demostrado que la composición de las comunidades Symbiodiniaceae puede variar antes, durante y después de la exposición al estrés. Algunas especies simbiotes han demostrado incrementar la tolerancia al calor de los corales hasta 1.5° C (Herrera *et al.*, 2020).



Figura 4. Comparación entre un arrecife coralino en condiciones óptimas (izquierda) y un arrecife coralino blanqueado (derecha). Alexander (2019).

### **2.1.5 Importancia toxinológica de los cnidarios**

En la búsqueda y descubrimiento de nuevos fármacos, se ha demostrado que los cnidarios pueden ser una prometedora fuente de compuestos bioactivos y moléculas prototipo para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. Algunas de estas moléculas bioactivas se encuentran presentes en los venenos de los cnidarios. Entre los efectos biológicos que se les han encontrado a los compuestos sintetizados por estos organismos destacan actividades anticancerígena, inmunosupresora y antiinflamatoria (Santhanam, 2020). Actualmente, no se conoce a detalle la composición general de los venenos de los cnidarios, aunque sí se ha encontrado que estos venenos están compuestos por una variedad de compuestos proteicos (péptidos, proteínas, enzimas e inhibidores enzimáticos) y no proteicos (purinas, aminos cuaternarios, aminos biogénicos y betainas). De manera particular, los cnidarios de la clase Anthozoa sintetizan toxinas que interactúan con canales de voltaje dependientes de sodio y de potasio.

Los Hidrozoos y Scyphozoos sintetizan compuestos con actividad citolítica, hemolítica y citotóxica. En tanto que en los Cubozoos predominan los compuestos con actividad hemolítica, catalítica y cardiotoxica. Las toxinas más ampliamente encontradas en todas las especies del *Phylum Cnidaria* son las que tienen actividad de Fosfolipasa A2, la cual provoca la hidrólisis de glicerofosfolípidos, produciendo lisofosfolípidos y ácidos grasos. Se ha propuesto que la función toxicológica de la Fosfolipasa A2 en los venenos de los cnidarios incluye defensa, inmovilización y digestión de la presa (Nevalainen *et al.*, 2004).

Otro grupo de toxinas con actividad enzimática que se encuentran en los venenos de los cnidarios son las metaloproteinasas, las cuales contienen un átomo metálico para realizar su actividad catalítica. Sus funciones están asociadas al daño dérmico, formación de edemas y ampollas, mionecrosis e inflamación (Fox *et al.*, 2005).

Por otra parte, las toxinas que actúan sobre los canales de sodio y de potasio dependientes de voltaje también poseen gran importancia debido a los efectos neurotóxicos que ejercen en sus presas, en sus depredadores y en los humanos que entran en contacto con ellas, ya que estos canales iónicos desempeñan un papel crucial en la excitabilidad de las células y en la transmisión neuromuscular de señales (D'Ambra y Lauritano, 2020).

#### **2.1.6 Estudios químicos realizados sobre cnidarios**

Las duras condiciones ambientales, físicas y químicas a las que han tenido que adaptarse los cnidarios para sobrevivir han sido importantes para la producción de una gran variedad de moléculas con características estructurales únicas. Un ejemplo de este fenómeno evolutivo es la presencia de compuestos tóxicos en la mayoría de estos organismos, los cuales son utilizados para desalentar a sus depredadores. Dichos compuestos químicos representan un gran potencial para el descubrimiento de nuevas entidades químicas útiles para el desarrollo de novedosos fármacos y/o herramientas de investigación (Mariottini y Grice, 2019).

Con el nacimiento de nuevos métodos analíticos de separación y purificación, técnicas espectroscópicas y plataformas de cribado de alto rendimiento (HTS por sus siglas en inglés) el interés por encontrar nuevos productos naturales de origen marino (MNP por sus siglas en inglés) ha crecido continuamente (Molinski *et al.*, 2008).

Desde el año 1990 hasta el año 2011, un total de 3244 MNP proveniente de especies del *Phylum* cnidaria habían sido descritos. Varios de estos compuestos mostraron importantes actividades biológicas y aplicaciones biotecnológicas muy prometedoras. El 99 % de los compuestos purificados a partir de cnidarios se han obtenido de especies de la clase Anthozoa, principalmente del orden Alcyonacea, mientras que solamente el 1 % está asociado a especies de la clase Hydrozoa. Las más de 3,000 moléculas provenientes de cnidarios que se han descrito a la fecha, poseen una gran variedad estructural originada evidentemente en la gran diversidad taxonómica que existe dentro del *Phylum* Cnidaria. A pesar de que actualmente se conocen 11,000 especies de cnidarios, solamente se han estudiado desde un punto de vista químico aproximadamente 337 especies. Esto significa que sólo el 3.1 % de la biodiversidad del *Phylum* ha sido investigada. Una de las razones de esto es el hecho de que resulta complicada la recolección de este tipo de organismos (Rocha *et al.*, 2015).

Los compuestos descubiertos en las especies de cnidarios pertenecen a varios grupos químicos, siendo, la mayoría de ellos, terpenoides (66 %), alcaloides (10 %), esteroides (9 %), compuestos alifáticos (8 %) y carbohidratos (6 %). A varias de estas moléculas de origen marino se les han comprobado efectos biológicos que incluyen actividades anticancerígena, antiinflamatoria, antitumoral, antimalárica, entre otras. Es importante mencionar que varios de los compuestos provenientes de cnidarios se encuentran actualmente en estudios pre-clínicos y clínicos para el desarrollo de fármacos antitumorales (Patra *et al.*, 2020). En la Tabla A1, incluida en los Anexos, se muestran los PNM aislados de organismos

del *Phylum* cnidaria hasta diciembre de 2019 (Rocha *et al.*, 2011; Blunt *et al.*, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018; Carroll *et al.*, 2019, 2020, 2021).

Los cnidarios, particularmente los corales, son conocidos como parte importante de la medicina tradicional asiática. En India, se han utilizado para el tratamiento de enfermedades respiratorias, como tuberculosis, asma y bronquitis aguda, y genitourinarias, como la espermatorrea y la gonorrea, así como dolores de cabeza, vértigo y anemia. Las medusas han sido utilizadas tradicionalmente en China para el tratamiento de la hipertensión y se han descrito un gran número de propiedades terapéuticas en publicaciones no científicas. El polvo seco de medusas se usaba por chamanes aborígenes de Australia como remedio de quemaduras y, en Corea del Sur, las medusas son usadas para mejorar la belleza de la piel y la pérdida de peso (Mariottini, 2016).

#### **2.1.6.1 Metabolitos secundarios identificados en organismos del *Phylum* Cnidaria**

##### a) Terpenoides

Los terpenos, terpenoides o isoprenoides representan una gran familia de compuestos naturales que incluyen metabolitos primarios y secundarios sintetizados a partir de unidades de isopreno, un hidrocarburo que consta de 5 carbonos. La mayoría de estas moléculas poseen una estructura policíclica y diferentes modificaciones estructurales, lo que da lugar a una amplia variedad de derivados con diferentes actividades biológicas. Los terpenoides se clasifican de acuerdo con número de unidades de isopreno en: hemiterpenos (C5), monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20), sesterterpenos (C25), triterpenos (C30), y tetraterpenos (C40). Este tipo de metabolitos se sintetizan a partir de dos vías metabólicas: la ruta del ácido mevalónico o mevalonato (MVA) y la ruta del metileritritol fosfato (MEP/DOXP) (Dewick, 2009; Núñez-Pons *et al.*, 2020;). En la Figura 5 se encuentran dos

ejemplos de terpenoides purificados a partir de los corales blandos *Sinularia capillosa* y *Nephthea chabroli* (Cheng *et al.*, 2009).

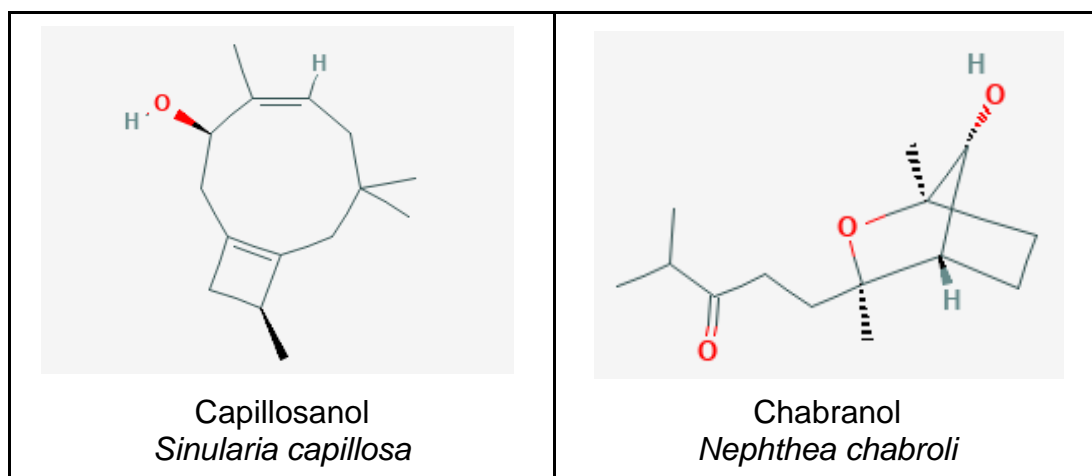


Figura 5. Estructuras de dos terpenoides aislados de cnidarios. NCBI (2021).

#### b) Esteroides

Los esteroides son triterpenoides modificados que conforman un gran grupo de productos naturales biológicamente importantes (Dewick, 2009). Algunos de los esteroides encontrados en los cnidarios han mostrado efectos antitumorales, antiinflamatorios, antibacterianos y antiincrustantes. Tal es el caso de los secoesteroides, denominados Isogosteronas A–D (Figura 6; Tomono, 1999, Rocha *et al.*, 2011).

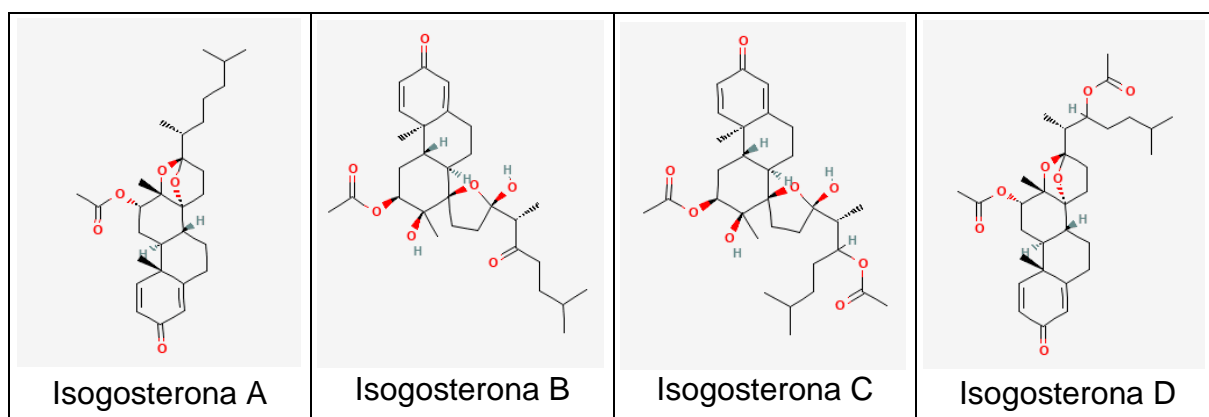


Figura 6. Esteroides aislados de *Dendronephthya* sp. NCBI (2021).

### c) Alcaloides

Los alcaloides son metabolitos secundarios nitrogenados de bajo peso molecular derivados de aminoácidos. Contienen uno o más átomos de nitrógeno, típicamente como aminas primarias, secundarias o terciarias, esto le confiere al alcaloide basicidad. Estos metabolitos se clasifican de acuerdo al núcleo heterocíclico que contiene el nitrógeno (e.g. pirrolidina, piperidina, quinolina, isoquinolina, indol). La biosíntesis de estos compuestos involucra pocos precursores de aminoácidos, también se incorporan moléculas pertenecientes a las rutas del acetato, el shikimato y el metileritritol fosfato, sin embargo, algunos alcaloides adquieren sus átomos de nitrógeno por medio de reacciones de transaminación (Dewick, 2009). Algunos ejemplos de los alcaloides encontrados en cnidarios son la Cicloaplisinopsina A aislada del coral heterótrofo *Tubastraea sp.* (Figura 7; Meyer *et al.*, 2009) y la Homarina aislada de la anémona *Anemonia sulcata*. Estos compuestos presentan actividad antimicrobiana y antiinflamatoria, respectivamente (Figura 7; Silva *et al.*, 2017; Souza, 2020).

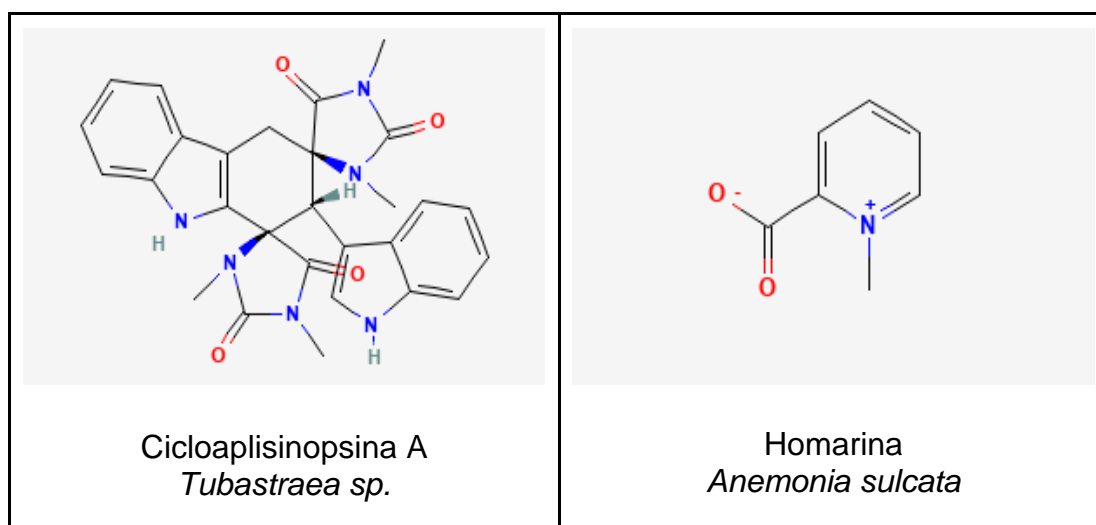


Figura 7. Estructuras de dos alcaloides aislados de cnidarios. NCBI (2021).



#### d) Aminoácidos tipo Micosporina (MAAs)

Los MAAs son un grupo de pequeñas moléculas que tienen capacidad para absorber radiación ultravioleta gracias a los arreglos conjugados de la ciclohexenona o la ciclohexenimina. Estos compuestos tienen propiedades antioxidantes y participan en el equilibrio osmótico de diversos organismos marinos que los producen, especialmente en relaciones fotosimbióticas (Banaszak *et al.*, 2006). Se han detectado diferentes MAAs en cnidarios, por ejemplo, de la anémona *Anthopleura elegantissima* se aislaron cuatro compuestos capaces de absorber la radiación UV (Figura 8). Además, se analizó la relación entre la presencia de dichos compuestos con los mecanismos de defensa de los corales ante la radiación UV (Stochaj *et al.*, 1994).

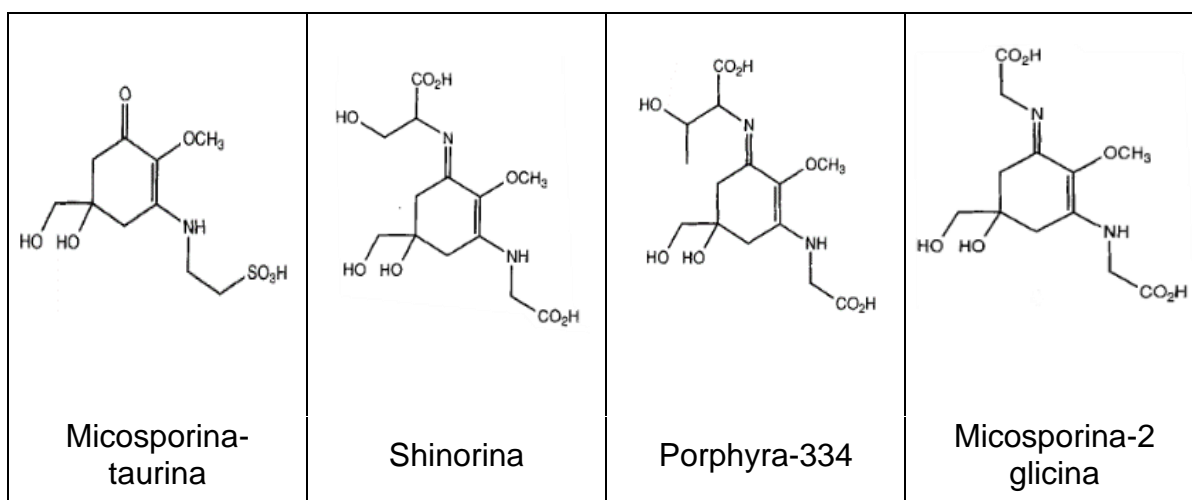


Figura 8. Aminoácidos tipo micosporina aislados de *Anthopleura elegantissima*. Stochaj *et al.* (1994).

## 2.2 Clase Hydrozoa

Los Hidrozoos son un grupo grande y heterogéneo de organismos, el cual comprende aproximadamente 3,700 especies divididas en 8 órdenes, en la Figura 9 se muestran algunos ejemplos de especies pertenecientes a cada una de las órdenes (NCBI, 2020; Myers *et al.*, 2021; Bouillon y Boero, 2000):

- Actinulida: son hidrozooos solitarios y minúsculos que semejan larvas actínulas. No tienen forma medusoide.
- Anthoathecata: se organizan en colonias de hidrozooos que segregan una estructura ramificada común sobre la que se implantan. En un estadio medusoide se caracterizan por poseer una umbrela no lobulada en forma de campana. Dentro de este orden se encuentran los organismos de la familia Milleporidae.
- Laingiomedusae: son hidrozooos sin fase polipoide. Tentáculos sólidos, márgenes umbralares lobulados, con un centro sólido de células endodermales. Su umbrela es hemisférica/circular.
- Leptothecata: son hidrozooos con ciclo polipoide y medusoide. Tienen tentáculos huecos y umbrela aplanada.
- Limnomedusae: son hidrozooos con ciclo polipoide y medusoide. Este orden comprende organismos de agua dulce.
- Narcomedusae: estos cnidarios no presentan fase polipoide. Carecen de canales radiales, con márgenes umbralares lobulados, estómagos anchos y en bolsas, sus tentáculos son sólidos.
- Siphonophorae: forman colonias de hidrozooos con individuos polipoides y medusoides. Son flotadores pelágicos.
- Trachylinae: son hidrozooos medusoides con ausencia del estado pólipo. Poseen tentáculos sólidos y huecos, y una umbrela hemisférica alargada.









			
Orden Actinulida <i>Halammohydra schulzei</i>	Orden Anthoathecata <i>Millepora alcicornis</i>	Orden Laingiomedusae <i>Laingia jaumotti</i>	Orden Leptothecata <i>Obelia dichotoma</i>
			
Orden Limnomedusae <i>Olindias phosphorica</i>	Orden Narcomedusae <i>Solmundella bitentaculata</i>	Orden Siphonophorae <i>Physalia physalis</i>	Orden Trachylinae <i>Liriope tetraphylla</i>

Figura 9. Ejemplos de especies pertenecientes a cada Orden de la Clase Hydrozoa. Myers *et al* (2021).

### 2.2.1 Características

Los Hidrozoos se distribuyen, tanto en hábitats marinos, como de agua dulce. La temperatura y la salinidad son los principales determinantes de su distribución, son más abundantes en aguas cálidas y poco profundas (Schierwater y DeSalle, 2021). Los Hidrozoos forman colonias que muestran una gran diversidad de formas y se clasifican en dos categorías. Las colonias de pólipos pequeños, con una altura menor a 1 cm, son reptantes y tienden a crecer sobre otros organismos o a formar “prados” (e.g. *Clytia hummelincki*), creciendo directamente en sustratos primarios, donde juegan un papel ecológico importante formando hábitats para

otras especies. Por otro lado, las colonias de pólipos grandes, con una altura de 10 cm a 1 m, crecen principalmente en sustratos primarios y se convierten en sustratos para otros organismos formando enormes “bosques”, dando lugar a hábitats para miles de especies, similares a las comunidades formadas por los organismos de la clase Anthozoa. El ciclo de vida típico de los hydrozoarios comienza como plánula, la cual es una larva móvil que nada activamente hasta asentarse en una superficie. La plánula fijada se desarrolla como un pólipo solitario hasta que se convierte en una colonia por reproducción asexual. Una vez suficientemente grande, la colonia produce y libera medusas. Ya adultas, estas medusas liberan sus huevos o espermias en la columna de agua, dando lugar a la fertilización externa para producir más plánulas (Figura 10). Los Hidroides representan uno de los principales componentes de las comunidades zoobentónicas. Éstos cambian las características geológicas formando hábitats, ya que afectan el movimiento del agua y la penetración de la luz, y proveen refugio y alimento a sus cohabitantes, promoviendo la biodiversidad local. La organización modular de los hidroides les otorga una alta plasticidad y un crecimiento potencialmente ilimitado, por ello, pueden adaptar su forma, sus estrategias de crecimiento, su comportamiento trófico y sus estrategias reproductivas a un gran número de condiciones ambientales (Di Camillo *et al.*, 2017).

### **2.2.2 Estudios químicos realizados sobre especies de la clase Hydrozoa**

La mayoría de las investigaciones, cuyo tema principal son los corales constructores de arrecifes, se han enfocado en los corales escleractinios y muy escasos estudios se han llevado a cabo en especies de la clase Hydrozoa. En la compilación de MNP mostrada en la Tabla 1, se muestran 11 organismos de la clase Hydrozoa a partir de los cuales se aislaron productos naturales marinos.

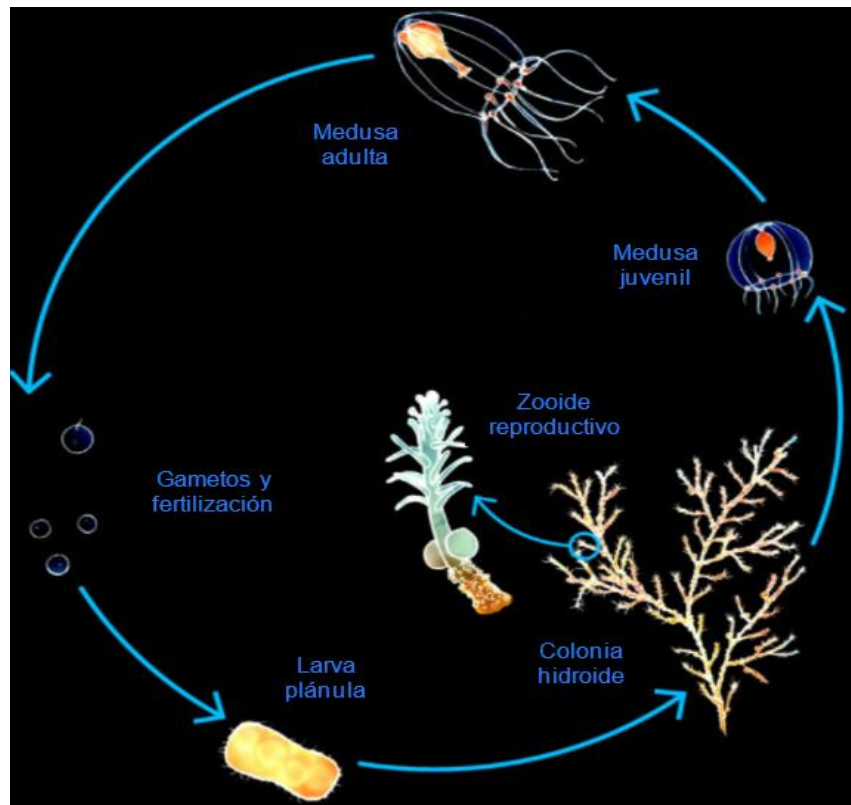


Figura 10. Ciclo de vida típico de los hidroides. Matsumoto (2019).

### 2.2.2.1 Metabolitos secundarios

Los metabolitos secundarios que se han encontrado en especies de la clase Hydrozoa son pocos. De acuerdo con la literatura se aislaron tres  $\beta$ -carbolicinas bromadas de un extracto lipofílico del hidrozoo *Aglaophenia pluma* (Aiello *et al.*, 1987a). El mismo grupo de investigación, también aisló dos nuevos esteroides polihidroxilados del hidroide *Eudendrium glomeratum* (Aiello *et al.*, 1987b). En otro estudio, del hidrozoo *Hydrallmania falcata* se aisló el hidralmanol A, un compuesto derivado de un núcleo mentano (Pathirana *et al.*, 1989). También se aislaron las abietinarinas A y B del hidroide *Abietinaria sp.*, la abietinarina A mostró actividad citotóxica significativa (Pathirana *et al.*, 1990) y las coridendraminas A y B, metabolitos piperidínicos, del hidroide marino *Corydendrium parasiticum* (Lindquist *et al.*, 2000). Por otra parte, del hidroide marino *Tridentata marginata* fueron

aislados tres alcaloides aromáticos, los tridentatoles A, B y C (Lindquist *et al.*, 1996) y, posteriormente, los tridentatoles D-H (Lindquist, 2002). También se aisló el esteroide, acetato de  $\beta$ -sitosterol, del hidroide *Aglaophenia cupressina* (Mandey *et al.*, 2019). En el mismo año, se aislaron las macrophilonas B-G del hidroide marino *Macrorhynchia philippina*, las cuales mostraron ser capaces de inhibir la cascada de señalización ERK (Yan *et al.*, 2018).

### **2.3 Cnidarios del género *Millepora***

Los cnidarios del género *Millepora* son hidrozoos polípodos pertenecientes al orden Anthoathecata, que se caracterizan por secretar un exo-esqueleto calcáreo de forma erguida. Estos hidrocorales son los segundos constructores de arrecifes más abundantes alrededor del mundo (Rojas-Molina *et al.*, 2012). Contienen pólipos defensivos que sobresalen de su esqueleto. Los nematocistos de los hidrocorales contienen diversas toxinas que utilizan como mecanismo de defensa, para cazar a sus presas y, al entrar en contacto con la piel de los humanos, pueden ocasionar heridas semejantes a quemaduras, razón por la cual estos organismos son conocidos comúnmente como “corales de fuego” (García-Arredondo, *et al.*, 2012; Kropp *et al.*, 2018; Santhanam, 2020).

Las colonias de milleporas forman la estructura base de los arrecifes de corales en los mares tropicales poco profundos. Se han reconocido 14 especies del género *Millepora* (Tabla 1). Sus diferencias se centran en sus características físicas (forma y la estructura de sus colonias). Se alimentan de zooplancton y obtienen parte de su nutrición de fuentes autótrofas debido a la relación simbiótica que establecen con algas fotosintéticas de la familia Symbiodiniaceae. La reproducción en las milleporas se caracteriza por generaciones alternadas de pólipos desarrollados, de los cuales brotan medusas en la fase planctónica. La reproducción sexual es por temporadas para algunas especies y la reproducción asexual se logra mediante la ramificación simpodial, la producción de nuevo esqueleto y tejido blando a lo largo de un borde creciente o punta, y mediante la

reincorporación, regeneración y reparación de fragmentos dañados o rotos de la colonia (Lewis, 2006).

### **2.3.1 *Millepora complanata***













*Millepora complanata* es un común residente del Sistema Arrecifal Mesoamericano, el arrecife transfronterizo más grande del mundo que contiene el segundo arrecife de barrera más largo a nivel mundial. A este hidrocoral se le conoce comúnmente como “coral de fuego aplanado o de hoja”. Se caracteriza por sus colonias con bases incrustantes y proyecciones en forma de lóbulos aplanados, tipo hojas o platos de diferentes grosores. Tienen una altura de hasta 50 cm. La superficie de la colonia es de apariencia tersa y regular, tonalidad café a amarillo cremoso claro, con bordes de crecimiento blancos. En ella se pueden observar poros donde se localizan los pólipos, cuando éstos sobresalen parecen pequeños y finos pelos. Este organismo vive en aguas poco profundas, en la cresta del arrecife (Figura 11). *M. complanata*, así como muchos corales escleractinios y otros cnidarios, comparte una simbiosis mutualista con algas dinoflageladas de la familia Symbiodiniaceae (De Kluijver *et al.*, 2021; Hernández-Elizárraga *et al.*, 2021).



Figura 11. Imagen submarina de *Millepora complanata*. De Kluijver *et al.* (2021).



Tabla 1. Especies reconocidas del género *Millepora* y su distribución (Dubé *et al*, 2020).

Especie/ Sinónimo	Distribución	Imagen	Especie/ Sinónimo	Distribución	Imagen
<i>Millepora albicornis/ Millepora nitida</i>	Mar Caribe		<i>Millepora intricata/ Millepora murrayi y Millepora xishaensis</i>	Océano Pacífico	
<i>Millepora boschmai</i>	Golfo de Chiriquí (Océano Pacífico- Panamá)		<i>Millepora laboreli</i>	Mar Caribe	
<i>Millepora braziliensis</i>	Mares Brasileños		<i>Millepora latifolia</i>	Océano Indo- Pacífico Occidental	No disponible
<i>Millepora complanata</i>	Mar Caribe		<i>Millepora platyphylla</i>	Mar Rojo y Océano Indo-Pacífico	
<i>Millepora dichotoma</i>	Mar Rojo		<i>Millepora squarrosa</i>	Mar Caribe	
<i>Millepora exaesa/ Millepora tuberose</i>	Mar Rojo		<i>Millepora striata</i>	Mar Caribe	
<i>Millepora foveolata</i>	Filipinas, Taiwán, Gran Barrera de Coral (Australia) y Samoa Americana	No disponible	<i>Millepora tenera/ Millepora cruzi y Millepora tenella</i>	Océano Indo- Pacífico, Mar Rojo, del este de África a las Islas Mariana, Samoa Americana, Australia y Japón	



### **2.3.2 Importancia ecológica de las especies del género *Millepora***

Al ser los segundos constructores de arrecifes coralinos más importantes, todas las especies de *Millepora* cumplen con una función ecológica dentro del holobionte. La habilidad de resiliencia de los corales ha sido el objeto de estudio de un gran número de proyectos de investigación pues se ha documentado ampliamente que muchos corales que se recuperan de un evento de blanqueamiento tienen un decremento de su ritmo de crecimiento y de calcificación, y son más susceptibles a enfermedades. A pesar de que no se ha visto por completo el impacto de la reducción de la biodiversidad de los corales se ha predicho que, si los cnidarios formadores de arrecifes no evolucionan rápidamente hacia la tolerancia térmica, pronto dejarán de dominar en los arrecifes, llevándolos a una degradación irreversible (Olguín-López *et al.*, 2018).

### **2.3.3 Importancia toxicológica de los organismos del género *Millepora***

La mayoría de los estudios realizados en las especies del género *Millepora* se han enfocado en determinar los efectos tóxicos de los venenos que producen. Los “corales de fuego” poseen nematocistos que secretan toxinas después de un estímulo apropiado. Las toxinas de las especies de *Millepora* son capaces de inducir efectos locales y sistémicos en los humanos, tales como, dolor severo, erupciones, ampollas, síndrome nefrótico, falla renal aguda y edema pulmonar (Rojas-Molina *et al.*, 2012; Hernández-Matehuala *et al.*, 2015; Schmidt *et al.*, 2019). Estudios en *M. tenera* y *M. alcicornis* demostraron que el extracto crudo de estos hidrocorales es altamente tóxico en ratones y tiene actividad hemolítica (Middlebrook *et al.*, 1971; Wittle *et al.*, 1971; Wittle *et al.*, 1974). Por otra parte, estudios sobre los venenos de *M. dichotoma* y *M. platyphylla* mostraron que éstos inducen hemólisis, dermonecrosis y tienen propiedades antigénicas, así como efectos letales en ratones (Radwan, 2002). Posteriormente, nuestro grupo de trabajo encontró que el extracto acuoso de *M. complanata* posee actividad Fosfolipasa A2 y contiene proteínas que inducen contracciones, dependientes de

calcio, en íleon aislado de cobayo (Rojas-Molina *et al.*, 2002) y en aorta aislada de rata (Ibarra-Alvarado *et al.*, 2007).

#### **2.3.4 Estudios químicos realizados sobre especies del género *Millepora***

Los estudios realizados sobre especies del género *Millepora* se han centrado, hasta la fecha, en el estudio de sus sustancias tóxicas o venenos. Nuestro grupo de trabajo también ha reportado el efecto del estrés térmico sobre el proteoma de dos especies de *Millepora*, *M. complanata* y *M. alcicornis* (Hernández-Elizárraga *et al.*, 2019; Olguín-López *et al.*, 2019).

##### **2.3.4.2 Importancia del estudio de los productos naturales de origen marino**

Los productos naturales de origen marino representan una fuente potencial muy valiosa de compuestos prototipo para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos y herramientas de investigación y biotecnológicas. Este tipo de metabolitos han demostrado poseer diversas actividades biológicas, entre las que se pueden mencionar propiedades antivirales, antiinflamatorias, antibacterianas y citotóxicas, entre otras. Los productos naturales han sido el resultado de la evolución de los organismos que los producen como una respuesta a la presión selectiva (Becerro *et al.*, 1997). Debido a que el ambiente marino por sí mismo crea condiciones de vida desafiantes para sus habitantes, los organismos marinos producen numerosos metabolitos secundarios para evitar la depredación y la invasión de patógenos. Por ello, la caracterización de los metabolitos secundarios y especializados que sintetizan las especies del género *Millepora* es imprescindible para comprender los mecanismos de respuesta de los hidrocorales dentro del ecosistema marino y como respuesta a los factores ambientales que ponen en riesgo su supervivencia. De tal manera, que se puedan proponer estrategias para su protección y conservación.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los cnidarios del género *Millepora* han sido analizados principalmente desde un punto de vista toxinológico y, recientemente, nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo algunos estudios, empleando enfoques ómicos, para determinar el efecto del estrés térmico derivado del calentamiento global sobre estos cnidarios constructores de arrecifes de coral. Sin embargo, a la fecha no se ha realizado ningún estudio químico sobre alguna especie del género *Millepora* con el objeto de conocer los metabolitos secundarios y especializados que estos cnidarios sintetizan. Este tipo de compuestos podría representar prototipos estructurales para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos y moléculas con aplicación biotecnológica. En este sentido, un ejemplo representativo de un fármaco obtenido a partir de un producto natural de origen marino es el Ziconotide (Prialt), el cual fue aprobado por la USFDA en 2004 para tratar el dolor. Este compuesto se extrajo originalmente del caracol marino *Conus magus* y su mecanismo de acción involucra un bloqueo de canales de calcio tipo N en los nervios primarios nociceptivos de la médula espinal (Malve, 2016).

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el perfil químico del extracto metanólico-acuoso de *Millepora complanata*?

#### **5. HIPÓTESIS**

El extracto metanólico-acuoso de *Millepora complanata* contiene compuestos hidrocarbonados polihidroxilados, monoterpenos, diterpenos, beta-carbolinas y aminoácidos tipo micosporina.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 Objetivo General

6.1.1 Caracterizar el perfil químico del extracto metanólico-acuoso de *Millepora complanata*

### 6.2 Objetivos específicos

6.2.1 Construir una base de datos espectrométricos especializada para el análisis, mediante Cromatografía Líquida de Ultra Rendimiento acoplada a Espectrometría de Masas (CLUR-EM), de metabolitos provenientes de especies del *Phylum Cnidaria*

6.2.2 Analizar un extracto metanólico-acuoso (70:30) obtenido a partir de *M. complanata* mediante CLUR-EM a fin de detectar el mayor número posible de metabolitos primarios y secundarios

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1 Recolección de los especímenes**

Mediante inmersiones de buceo (4-10 m de profundidad) se realizó la recolección de fragmentos de *M. complanata* (permiso de recolecta PFP/DGOPA-139/15) en el Parque Nacional Arrecife de Puerto Morelos, Quintana Roo, México (21°00'00" y 20°48'33" latitud Norte y 86°53'14.40" y 86°46'38.94" longitud Oeste). Los especímenes se recolectaron cortando las puntas de las ramas de colonias con forma laminar, con una distancia mínima de 10 m entre las colonias, con el objetivo de asegurar la diversidad genética entre las muestras. Las muestras se congelaron inmediatamente con nitrógeno líquido y fueron transportadas al Laboratorio de Investigación Química y Farmacológica de Productos Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro.

### **7.2 Preparación de los extractos de metanol al 70% en agua a partir de los especímenes de los hidrocorales**

Los extractos metanólicos acuosos (70:30) se obtuvieron a partir de cinco fragmentos de material orgánico con un área de 1 cm<sup>2</sup> de los hidrocorales mediante el método de raspado. Se sonicaron durante 15 min, posteriormente se mezclaron con vórtex por 1 min. Las muestras se agitaron por 24 h con un agitador MR-12 de Biosan a 10,000 rpm a 4 °C. Transcurridas 24 h, las muestras se centrifugaron durante 10 min a 5,000 rpm. El sobrenadante se resuspendió en metanol y se repitió el proceso de agitación (24 h) para obtener la mayor cantidad de muestra posible. Después de la segunda extracción, las muestras se volvieron a centrifugar para recolectar el sobrenadante. Los sobrenadantes obtenidos fueron filtrados utilizando filtros Amicon de 0.5 micras. El metanol fue eliminado por arrastre usando nitrógeno líquido. Una vez que las muestras quedaron libres de metanol, se colocaron en el ultracongelador y se liofilizaron. Las cinco muestras de extracto se mezclaron para realizar el análisis mediante CLUR-EM.

### 7.3 Construcción de la base de datos

La base de datos se diseñó por medio de la compilación de los compuestos previamente caracterizados pertenecientes al *Phylum Cnidaria*, obtenidos de la Base de Datos Exhaustiva de Productos Naturales Marinos, CMNPD por sus siglas en inglés (<https://cmnpd.org/>), así como aquellos productos naturales aislados de organismos marinos de la clase Hydrozoa, obtenidos de la base de datos PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). También se añadieron metabolitos encontrados en *Millepora complanata* por medio de un análisis de Resonancia Magnética Nuclear realizado por nuestro grupo de estudio y metabolitos de interés como Aminoácidos esenciales y Aminoácidos tipo micosporina, obtenidos igualmente de la base de datos PubChem, las moléculas se obtuvieron en un formato SDF y se compilaron por medio del programa Progenesis QI (Waters, USA) obteniendo un total de 5,767 moléculas.

### 7.4 Análisis espectroscópico mediante cromatografía de líquidos de ultra rendimiento (CLUR-EM) del extracto metanólico-acuoso (70:30) obtenido a partir de *M. complanata*

El análisis del extracto metanólico-acuoso (70:30) obtenido a partir de *M. complanata* se llevó a cabo mediante cromatografía de líquidos de ultra rendimiento (UPLC, por sus siglas en inglés) acoplada a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuádruple (MSE-QTOF) con una interfase de ionización por electropulverización (ESI) (Vion; Waters Co, Milford, EE.UU) Se inyectó 3.0 µL de muestra de extracto en una columna Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 150 mm, 1.7 µm). Las condiciones cromatográficas y de ionización se llevaron a cabo según lo descrito por Farag *et al.* (Farag *et al.*, 2016). Se aplicó un gradiente binario de elución descrito en la Tabla 2, con una fase móvil A: H<sub>2</sub>O + 0.1 % ácido fórmico y una fase móvil B: ACN + 0.1 % de ácido fórmico. El volumen de inyección fue de 10 µL. Los compuestos eluidos se detectaron de 50 a 1500 m/z utilizando un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo cuádruple (QTOF) con polaridad

negativa y positiva. Se utilizaron los ajustes del instrumento presentados en la Tabla 3.

Tabla 2. Gradiente de elución para el análisis mediante UPLC-MS<sup>2</sup>

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Flujo (mL/min)</b>	<b>% A</b>	<b>% B</b>
Inicial	0.30	95.0	5.0
3.00	0.30	95.0	5.0
15.00	0.30	75.0	25.0
17.00	0.30	75.0	25.0
25.00	0.30	0.0	100.0
27.00	0.30	0.0	100.0
34.00	0.30	95.0	5.0
35.00	0.30	95.0	5.0

Tabla 3. Ajustes del instrumento utilizados para cada polaridad

<b>Polaridad</b>	<b>ES -</b>	<b>ES +</b>
Modo del analizador	Modo W	Modo V
Voltaje del capilar (kV)	2.2	3.0
Cono de muestreo (V)	40	35
Cono de extracción (V)	4.0	3.5
Temperatura de la fuente (° C)	120	120
Temperatura de desolvatación (° C)	300	300
Flujo en cono muestreo (L/h)	0.0	0.0
Flujo de gas de desolvatación (L/h)	600.0	600.0
Resolución low-mass	4.7	4.7
Resolución high-mass	15.0	15.0
Energía de colisión de trampa	6.0	6.0
Energía de colisión de transferencia	4.0	4.0
Flujo en la fuente (mL/min)	0.0	0.0
Flujo en la trampa (mL/min)	1.5	1.5
Detector	1850	2200



## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 8.1 Construcción de la base de datos

Debido a la gran deficiencia de bases de datos libres especializadas en organismos marinos, la construcción de una base de datos específica para este estudio fue de gran importancia para la obtención de resultados confiables y precisos. Se compilaron compuestos previamente identificados en *M. complanata* por nuestro grupo de trabajo, así como, aminoácidos esenciales y especializados, como es el caso de los aminoácidos tipo micosporina (MAAs). También se añadieron todos los compuestos identificados y reportados de organismos del *Phylum Cnidaria*, disponibles en la base de datos CMNPD (<https://cmnpd.org/>). A partir de la recopilación de compuestos se generó una base de datos que incluyó un total de 5,767 moléculas (Figura 12).

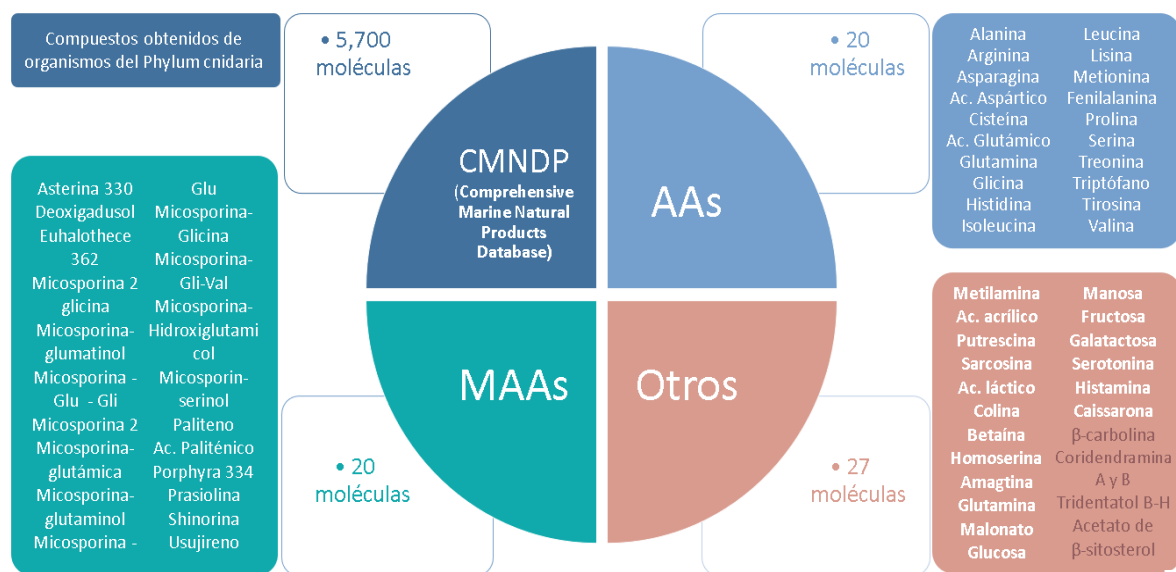


Figura 12. Construcción de base de datos. 5,767 moléculas que incluyen PNM aislados de organismos del *Phylum Cnidaria*, Aminoácidos esenciales (AAs), Aminoácidos tipo micosporina (MAAs) y moléculas reportadas de la clase Hydrozoa y de *Millepora complanata*.

## 8.2 Análisis espectroscópico mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI del extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata*

Mediante el análisis por UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI del extracto metanólico acuoso de *M. complanata* se pre-identificaron un total de 1370 entidades químicas. En el modo de ionización positiva se detectaron 1083 iones moleculares de los cuales 562 se pre-identificaron y de estos 90 se aceptaron. Mientras que, en el modo de ionización negativa se detectaron 287 iones moleculares de los cuales 147 se pre-identificaron y, únicamente, 14 se aceptaron. Los gráficos de las Figuras 13 y 14 muestran los iones moleculares más abundantes de las muestras analizadas tanto en modo de ionización positivo como negativo.

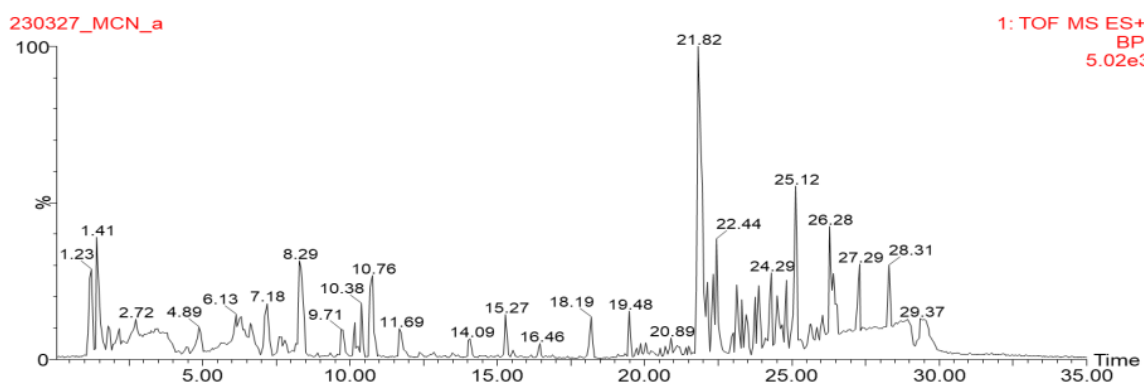


Figura 13. Cromatograma de la muestra MCN en modo ESI (+).

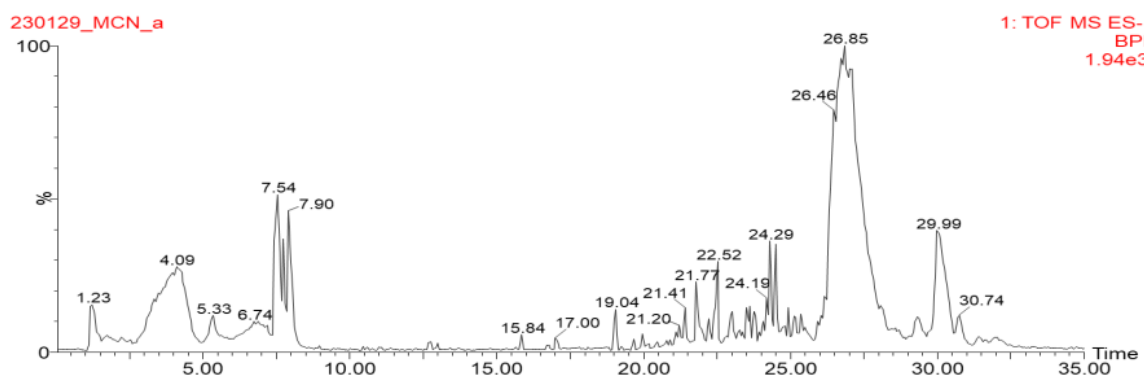


Figura 14. Cromatograma de la muestra MCN en modo ESI (-).

El criterio de aceptación de los iones identificados corresponde a un puntaje otorgado por los parámetros medibles a través del análisis espectroscópico: precisión de masa 20%, patrón isotópico 20%, patrón de fragmentación 20%, tiempo de retención 20% y colisión cross section 20%. Mediante las bases de datos añadidas al sistema propio del Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad (LANGEBIO) se realizó el análisis comparativo de los parámetros: precisión de masa 20%, patrón isotópico 20% y patrón de fragmentación 20%, otorgando un puntaje máximo del 60%, cuando el ion obtenido fue 100% equivalente al registrado en la base de datos. El puntaje mínimo para la aceptación de un compuesto se estableció como 45. Mientras que para la base de datos construida únicamente se contó con los parámetros: precisión de masa 20% y patrón isotópico 20%, dando un puntaje máximo de 40%. El puntaje mínimo se estableció como 35 en el caso de los compuestos que presentaron concordancia con esta base de datos.

### **8.2.1 Compuestos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata***

Con base en los criterios presentados, se identificaron 104 compuestos en el extracto metanólico acuoso (70:30) del hidrocoral *M. complanata* por medio del análisis mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (+) y (-). Los compuestos identificados incluyeron terpenos (72 %), aminoácidos (4 %), tanto esenciales como tipo micosporina, macrólidos (3 %), purinas (2 %), derivados de acetileno (2 %), péptidos (2 %), alcaloides (2 %) y otros (13 %), en esta última clasificación se encuentran compuestos como ácidos carboxílicos, lactonas, pirazinas, derivados de naftaleno, amidas grasas, linderazulenos, entre otros (Figura 15).

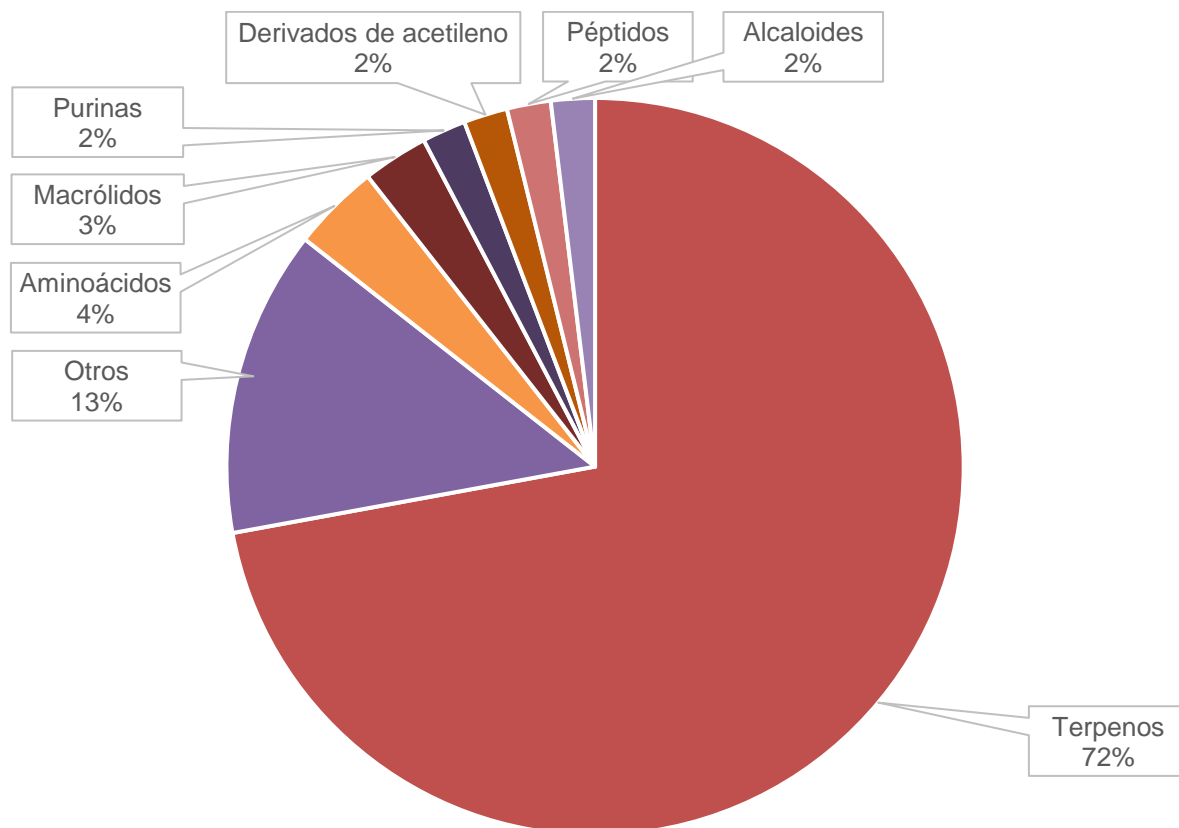


Figura 15. Análisis de la naturaleza química del extracto metanólico acuoso de *M. complanata*.

### 8.2.1.1 Terpenos

Se han encontrado numerosos terpenos y terpenoides en organismos marinos, particularmente, en cnidarios, moluscos y esponjas (Leal *et al.*, 2012). Este grupo de compuestos químicos es el más estudiado entre los Productos Naturales Marinos (Rocha *et al.*, 2011). Un gran número de terpenos han mostrado actividad biológica y farmacológica y algunos de ellos han sido desarrollados como fármacos para el tratamiento de algunas enfermedades. Tal es el caso del paclitaxel (Taxol) purificado originalmente a partir de la corteza del árbol del tejo (*Taxus brevifolia*), un agente antimicrotubular que se utiliza en el tratamiento de diversos tipos de cáncer (Perveen y Al-Taweel, 2018; Alqahtani *et al.*, 2019).

Los terpenos y sus derivados constituyen el mayor grupo de compuestos encontrados en el extracto metanólico acuoso de *M. complanata*, representando un 72 % del total de los compuestos identificados. Este numeroso grupo está compuesto principalmente por esteroides, sesquiterpenos, diterpenos, y triterpenos (Figura 16).

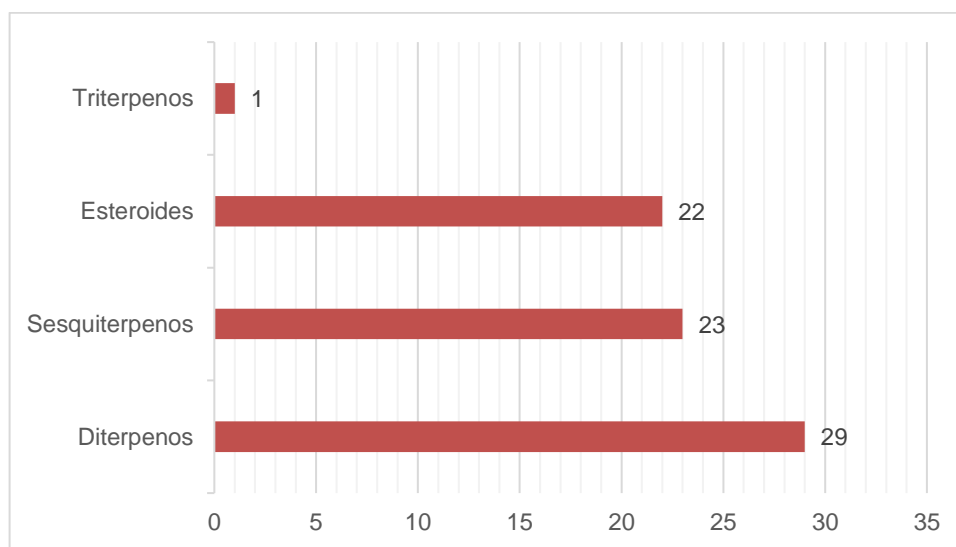


Figura 16. Compuestos de naturaleza terpenoide identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata*.

#### 8.2.1.1.1 Sesquiterpenos

Los sesquiterpenos y sus derivados son una importante clase de productos naturales con un amplio rango de actividades biológicas, como agentes defensivos o feromonas. Estos compuestos son comúnmente encontrados en organismos terrestres (p.e. plantas, hongos e insectos) (Perveen y Al-Taweel, 2018). Su ocurrencia en el ambiente marino es muy notable debido las actividades ecológicas y farmacológicas que se ha descrito que poseen. De hecho, los sesquiterpenos marinos y sus derivados representan importantes candidatos de productos naturales en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos (Elissawy *et al.*, 2015; Le Bideauet *et al.*, 2017; Choudhary *et al.*, 2017). A partir del

análisis realizados en el presente trabajo, se logró identificar la posible presencia de 23 productos naturales pertenecientes a este grupo. En las Tablas 4 y 5 se presentan los sesquiterpenos que se identificaron en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata*, mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> en modalidad ESI (+) y ESI (-), respectivamente.

Tabla 4. Sesquiterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (+)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
1	(1aS,4S,4aR,7R,7aR,7bS)-4-metoxi-1,1,4,7-tetrametil-1a,2,3,4a,5,6,7a,7b-octahidrociclopropa[h]azulen-7-ol	C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	M+Na	275.1935	Sesquiterpeno	Aromadendrano
2	(1S)-7-metoxi-1,6-dimetil-4-propan-2-il-1,2-dihidronaftaleno	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O	M+H-2H <sub>2</sub> O	195.1553	Sesquiterpeno	
3	(3aS,3bS,5S,6aR,7aS)-3,3-dimetil-4-metilideno-2,3a,3b,5,6,6a,7,7a-octahidro-1H-ciclopenta[a]pentalen-5-ol	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O	M+K	245.1306	Sesquiterpeno	Triquinano
4	acetato de 2-[4-(acetiloximetil)-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroinden-5-il]etil	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	M+2Na-H	363.1560 8	Sesquiterpeno	
5	2-hidroxi-5-metoxi-6-metil-3-[(2R)-6-metilhept-5-en-2-il]ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	M+Na	301.1393 73	Sesquiterpeno	
6	7-epi-lemnalactona	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	M+FA-H	279.1623	Sesquiterpeno	Lactónico
7	ainigmaptilona A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O, M+H, M+H-2H <sub>2</sub> O	249.1789	Sesquiterpeno	
8	armatina C	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	249.1786	Sesquiterpeno	
9	capillobenzofuranol	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	M+H-2H <sub>2</sub> O	335.2011	Sesquiterpeno	
10	flavalina C	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	M+K	303.1367	Sesquiterpeno	Nardosinano
11	guaiacofina	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O	M+Na	241.1595	Sesquiterpeno	
12	kelsoenetiol	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> S	M+H-H <sub>2</sub> O	219.1536	Sesquiterpeno	Kelsoano
13	metoxiamericánólido G	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	M+H-2H <sub>2</sub> O	225.1276	Sesquiterpeno	Guaiano
14	nardosinanol G	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	M+H-2H <sub>2</sub> O, M+K, M+2Na-H	319.1297	Sesquiterpeno	
15	nardosinanol I	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	279.1641	Sesquiterpeno	
16	paralemnolina G	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	M+K	331.1299	Sesquiterpeno	

17	paralemnolina V	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	291.2000	Sesquiterpeno
18	paratirsoidina F	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	M+CH <sub>3</sub> OH+H	331.2138	Sesquiterpeno
19	shageno A	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	2M+K	619.3321	Sesquiterpeno
20	taenialactama B	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	2M+ACN+Na	558.3341	Sesquiterpeno

Tabla 5. Sesquiterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (-)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
21	1-monoacetato de curcuhidroquinona	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	M+Na-2H	297.1523	Sesquiterpeno	
22	laevinol E	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	M+FA-H	281.1418	Sesquiterpeno	
23	metoxicolorenona	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	M+FA-H	295.1902	Sesquiterpeno	
18	paratirsoidina F	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	M-H <sub>2</sub> O-H	279.1623	Sesquiterpeno	

El sesquiterpeno (1aS,4S,4aR,7R,7aR,7bS)-4-metoxi-1,1,4,7-tetrametil-1a,2,3,4a,5,6,7a,7b-octahidrociclopropa[h]azulen-7-ol (**1**), también denominado aloaromadendranodiol fue aislado del coral blando *Sinularia maxima*, recolectado en la Isla Havelock en el Océano Índico (Anjaneyulu *et al.*, 1995).

De la especie *Lemnalia cervicornis*, un coral blando australiano, Bowden y colaboradores aislaron y determinaron la estructura de 11 sesquiterpenos, entre ellos el (1S)-7-metoxi-1,6-dimetil-4-propan-2-il-1,2-dihidronaftaleno (**2**) ó (1S)-7-metoxi-1,2-dihidrocadaleno, el cual tiene una estructura base similar a la del calameneno. Hasta la fecha no hay registro de su actividad biológica. (Bowden *et al.*, 1986; Wu *et al.*, 2018).

Los corales blandos del género *Capnella* son ricas fuentes de sesquiterpenos con esqueleto capnelano, como es el caso del compuesto (3aS,3bS,5S,6aR,7aS)-3,3-dimetil-4-metilideno-2,3a,3b,5,6,6a,7,7a-octahidro-1H-ciclopenta[a]pentalen-5-ol (**3**) también conocido como  $\Delta^{9(12)}$ -capnellen-8 $\beta$ -ol, aislado del extracto de acetona y cloruro de metileno de *Capnella imbricata* (Chang *et al.*, 2008; Lai *et al.*, 2023).

El compuesto acetato de 2-[4-(acetiloximetil)-2,2,6-trimetil-1,3-dihidroinden-5-il]etil (**4**) o 4,12-Bis(acetil)alciópterosina O, pertenece al grupo de las alciópterosinas, las cuales tienen un núcleo de iludalano. Dicho PNM fue aislado a partir del extracto de acetona del coral blando de la Antártica, *Alcyonium grandis*. Se determinó su fórmula molecular como C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> mediante HRESIMS con un ion molecular a m/z 341.1718 calculado para el aducto [M + Na]<sup>+</sup> (Carbone *et al.*, 2009).

El sesquiterpeno bisabolano 2-hidroxi-5-metoxi-6-metil-3-[(2R)-6-metilhept-5-en-2-il]ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona (**5**) se encontró por primera vez en un extracto de cloruro de metileno:metano del coral gorgonáceo *Pseudopterogorgia rígida*. Anteriormente, ya se había descrito dicho sesquiterpeno como un compuesto semisintético (Joseph-Nathan *et al.*, 1993; Georgantea *et al.*, 2016).

Del coral australiano, *Paralemnalia digitiformis*, se aisló el PNM 7-epi-lemnalactona (**6**). Se determinó su fórmula molecular como C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (Ahond *et al.*, 1979).

A partir del extracto de acetona del coral antártico *Ainigmaptilon antarcticus*, se aisló el sesquiterpeno de tipo eudesmano, ainigmaptilona A (**7**). Su fórmula molecular, C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>, y su ion molecular a m/z 234.1621 fueron corroboradas por espectrometría de masas de alta resolución con ionización por impacto electrónico (Iken y Baker, 2003).

El-Gamal y colaboradores aislaron 5 nuevos sesquiterpenos de tipo nardosinano del extracto de cloruro de metileno del coral blando *Nephthea armata*, recolectado en Taiwán, entre ellos la armatina C (**8**). Mediante el análisis espectroscópico se dedujo la fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> que coincide con los resultados obtenidos en el presente trabajo (El-Gamal *et al.*, 2004).

A partir del extracto de acetona del coral blando *Sinularia capillosa*, se aisló el sesquiterpeno capillobenzofuranol (**9**), se obtuvo la fórmula general C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> con un ion molecular a m/z 393.2038 obtenido a partir del aducto [M + Na]<sup>+</sup>, mediante



espectrometría de masas de alta resolución con ionización por electrospray (HRESIMS). También se analizó su posible actividad antiinflamatoria y antiviral, sin mostrar resultados significativos (Chen *et al.*, 2010).

Por otra parte, de una especie del género *Lemnalia*, *Lemnalia flava*, se aisló el sesquiterpeno de tipo nardosinano, flavalina C (**10**), a partir del extracto de acetato de etilo del coral blando. Los análisis mediante HRESIMS mostraron un ion molecular a  $m/z$  287.1622 a partir del aducto  $[M + Na]^+$ , lo que indica una fórmula molecular  $C_{16}H_{24}O_3$  para el producto natural marino (Lu *et al.*, 2011).

A partir del extracto de acetato de etilo del coral blando *Sarcophyton glaucum*, residente de la región Indo-Pacífica, se aisló el sesquiterpeno guaiacofina (**11**), cuya fórmula molecular es  $C_{15}H_{22}O$  (Feller *et al.*, 2004). Este compuesto mostró efecto citotóxico contra las líneas celulares de leucemia (P-338), cáncer de pulmón (A-549), adenocarcinoma colorectal (HT-29) y melanoma (MEL28). La guaiacofina también ha sido encontrada como un metabolito del coral blando *Sarcophyton* sp., recolectado en la costa del Mar Rojo, Jeddah, Arabia Saudita. El análisis mediante espectrometría de masas corroboró la fórmula molecular  $C_{15}H_{22}O$  (Alorfi, H., 2014).

El kelsoenetiol (**12**) se obtuvo a partir de coral blando *Nephthea erecta* recolectado en Isla Verde, Taiwan. Cheng y colaboradores determinaron su fórmula molecular como  $C_{15}H_{24}S$ , la cual concuerda con los datos obtenidos en el presente estudio. Los mismos autores evaluaron la actividad antitumoral del kelsoenetiol contra las líneas celulares de cáncer de pulmón (A-549), leucemia (P-388) y adenocarcinoma de colon (HT-29), el sesquiterpeno mostró citotoxicidad moderada contra P-388 y HT-29 con valores  $EC_{50}$  de 1.3 y 1.8  $\mu g/mL$  respectivamente (Cheng *et al.*, 2014).

El sesquiterpeno metoxiamericánólido G (**13**) fue aislado por Rodríguez y Boulanger en 1997 a partir del extracto de hexano del coral gorgonáceo *Pseudopterogorgia americana* recolectado en Puerto Rico. Se estableció su fórmula molecular mediante espectrometría de masas de alta resolución con

ionización por impacto electrónico (HREIMS) como  $C_{16}H_{22}O_3$  con el ion molecular a  $m/z$  262.1572 (Rodríguez y Boulanger, 1997).

A partir del coral *Lemnalia africana* recolectado en Fundu, Tanzania, se aislaron los nardosinanos G (**14**) e I (**15**). Mediante el análisis con espectrometría de masas de alta resolución con ionización química (HRCIMS) se obtuvo la fórmula molecular  $C_{16}H_{23}O_3$  y una  $m/z$  de 263.1639 con el aducto  $[M + H - H_2O]^+$  para el nardosinasol G y la fórmula molecular  $C_{16}H_{24}O_5$  y una  $m/z$  de 279 con el aducto  $[M + H - H_2O]^+$  para el nardosinasol I (Bishara *et al.* 2008; Abdelhafez *et al.*, 2021).

En 2007, Huang y colaboradores aislaron seis nuevos sesquiterpenoides de tipo neolemnano, las paralemnolinas D-I, a partir del extracto de acetato de etilo del coral blando *Paralemnalia thyrsoides*, recolectado en Taiwán. La paralemnolina G (**16**) presentó un pico molecular a  $m/z$  315.1573 con un aducto  $[M + Na]^+$  y la fórmula molecular,  $C_{17}H_{24}O_4$ , consistente con los resultados obtenidos en el presente trabajo (Huang *et al.*, 2007). Posteriormente, en 2018, Phan y colaboradores aislaron 2 nuevos sesquiterpenoides tipo nardosinanos, la paralemnolina V (**17**) y la paralemnolina W, a partir del extracto metanólico de un espécimen de *Lemnalia* sp. La fórmula molecular de la paralemnolina V se determinó como  $C_{18}H_{28}O_4$  por HR-ESI-MS con un ión molecular a  $m/z$  331.1884 con el aducto  $[M + Na]^+$ . Dicho metabolito se examinó contra 8 cepas de bacterias patogénicas *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 11775), *Bacillus cereus* (ATCC 11778), *Yersinia enterocolitica* (ATCC 23715), *Listeria monocytogenes* (ATCC 12932), *Salmonella typhimurium* (ATCC 13311), *Salmonella enteritidis* (ATCC 13076) y *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), pero mostró una inhibición muy pequeña (MIC > 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). También se examinó a la paralemnolina V contra 7 cepas marinas de hongos y mostró actividad contra *L. thermophilum* (MIC 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) (Phan *et al.*, 2018).

El sesquiterpeno paratirsoidina F (**18**) fue aislado a partir del extracto de acetona del coral blando *Paralemnalia thyrsoides*. Mediante espectrometría de masas de

alta resolución (HRESIMS) se estableció su fórmula molecular como C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> con un ion molecular a m/z 303.1573 para el aducto [M + Na]<sup>+</sup>. De manera adicional, se evaluó su actividad citotóxica contra la proliferación de un panel limitado de líneas celulares de cáncer, que incluían leucemia linfocítica de ratón (P-388), adenocarcinoma humano de colon (HT-29) y carcinoma epitelial humano de pulmón (A-549), obteniendo como resultado un valor EC<sub>50</sub> de 3.31 µg/mL contra la línea célula P-388 (Huang *et al.*, 2007).

El sesquiterpeno shageno A (**19**) fue aislado del extracto de diclorometano de un coral blando no descrito previamente, el cual fue recolectado en el Arco de las Antillas Australes en el océano Antártico. El análisis mediante HREIMS atribuyó la fórmula molecular, C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>, con un ion molecular a m/z 290.1878. Este compuesto resultó ser activo contra el parásito causante de la leishmaniasis visceral, *Leishmania donovani*, con un valor IC<sub>50</sub> de 5 µM, sin mostrar citotoxicidad contra el mamífero hospedante a una concentración de 100 µg/mL (Von Salm *et al.*, 2014).

El producto natural marino taenialactama B (**20**) fue aislado por Cheng y colaboradores a partir del extracto etanólico de *Cespitularia taeniata*. Se dedujo su fórmula molecular mediante HRESIMS como C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> con un ion molecular a m/z 248.1648 con el aducto [M + H]<sup>+</sup> (Cheng *et al.*, 2009).

El sesquiterpeno 1-monoacetato de curcuhidroquinona (**21**) fue aislado del coral tipo pluma *Pseudopterogorgia americana*. Mediante espectrometría de masas con ionización por impacto electrónico (EIMS) se obtuvo su fórmula molecular, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, con un ion molecular a m/z 276.1723 (Miller *et al.*, 1995).

El laevinol E (**22**) es un sesquiterpeno aislado del coral blando *Lemnalia laevis*, a partir del estudio químico de su extracto de diclorometano. A partir de la interpretación de los datos de HREIMS y RMN se le atribuyó la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (El-Gamal *et al.*, 2005).

El sesquiterpeno metoxicolorenona (**23**) fue aislado del coral blando *Nephthea chabrolii*, a partir de un extracto de acetona y metanol (1:1). Mediante técnicas espectrométricas se obtuvo su fórmula molecular, C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>, con el ion molecular a una m/z 251 correspondiente a un aducto [M + H]<sup>+</sup>. Los autores del artículo mencionan que es probable que estos compuestos sean sintetizados por algas marinas simbiotas asociadas al coral (Handayani *et al.*, 1997).

### 8.2.1.1.2 Diterpenos

De manera particular, los diterpenos aislados del *Phylum* Cnidaria son compuestos farmacológicamente interesantes ya que a algunos de ellos se le ha demostrado actividades antimicrobiana, antiviral, antiparasitaria, anticáncerosa y antiinflamatoria (Mariottini, 2016; Laguionie-Marchais, *et al.*, 2021; Mostafa *et al.*, 2022). En el presente trabajo se logró identificar la posible presencia de 29 productos naturales pertenecientes a este grupo. En Tablas 6 y 7 se presentan los diterpenos que se identificaron en el extracto metanólico-acuoso de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> en modalidad ESI (+) y ESI (-), respectivamente.

Tabla 6. Diterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (+)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
24	(1S,2S,5R,6S,9S)-2-[(6,8-dihidroxipurin-9-il)metil]-9,11,11-trimetiltríciclo[4.3.2.0 <sup>1,5</sup> ]undecan-3-ona	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	M+CH <sub>3</sub> OH+H	403.2348	Diterpeno	
25	(2S,3S,4R,5S,6S)-2-[(5R,8S)-1-hidroxi-3,8-dimetil-5-[(2S)-6-metilhept-5-en-2-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]-6-metiloxano-3,4,5-triol	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>6</sub>	M+H, M+Na	449.2856	Diterpeno	Serrulatano
26	(Z)-sarcodictyina A	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	M+ACN+H	538.2955	Diterpeno	
27	acetato de [(1R,3S,5S,6S,12S,15S)-6-cloro-5-hidroxi-15-(2-hidroxipropan-2-il)-12-metil-9-metilideno-2-oxatriciclo[10.3.0.0 <sup>1,3</sup> ]pentadecan-5-il]metil	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> ClO <sub>5</sub>	M+Na, M+K	437.2025	Diterpeno	Dolabellane

28	acetato de [(1R,4E,7S,8Z,10E,14R)-1,5,11-trimetil-8-propan-2-il-15-oxabicyclo[12.1.0]pentadeca-4,8,10-trien-7-il]	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	M+H-2H <sub>2</sub> O, M+H	347.2520	Diterpeno	Cembrano
29	1-epi-leptocladólido A	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub>	M+CH <sub>3</sub> OH+H	409.225373	Diterpeno	(nor) Cembrano
30	asbestinina 4	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> O <sub>7</sub>	M+ACN+H	504.2926	Diterpeno	
31	brassicoleno	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	M+Na	351.2299	Diterpeno	Cembrano
32	briaranólido I	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>9</sub>	M+K	527.1614	Diterpeno	Lactona
33	corabocina	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	2M+NH <sub>4</sub>	678.5447	Diterpeno	
34	chabrolonaftoquinona A	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	M+NH <sub>4</sub> , M+ACN+Na	484.2904	Diterpeno	
35	diacetato de sarcofitol H	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O, M+H	371.2485	Diterpeno	Cembrano
36	elisabetina C	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	259.2043	Diterpeno	Elisabetano
37	éster de briareolato N	C <sub>33</sub> H <sub>50</sub> O <sub>9</sub>	M+NH <sub>4</sub> , M+Na	613.353632	Diterpeno	Briarano
38	frajunólido F	C <sub>28</sub> H <sub>35</sub> ClO <sub>12</sub>	M+ACN+H	640.2294	Diterpeno	Briarano
39	grandilobatina A	C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub>	M+H, M+CH <sub>3</sub> OH+H	385.2314	Diterpeno	Cembrano
40	hirsutalina F	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O <sub>8</sub>	M+ACN+Na	572.3263	Diterpeno	
41	lobofilina A	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O, M+H	321.2314	Diterpeno	Cembrano
42	manaarenólido A	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	M+K	407.1881	Diterpeno	Cembrano
43	pseudopterano B	C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> O <sub>8</sub>	M+2Na-H	697.3598	Diterpeno	
44	sarcodictina E	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	M+NH <sub>4</sub>	530.2862	Diterpeno	Alcohol
45	sarcofitonólido E	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	M+2Na-H	365.2069	Diterpeno	
46	simplexina H	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>9</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	509.3075	Diterpeno	Eunicelano
47	sinularólido B	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	331.1951	Diterpeno	Cembrano
48	sinulerecol A	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>8</sub>	M+NH <sub>4</sub>	424.1888	Diterpeno	Cembrano
49	xenimanadina A	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O, M+CH <sub>3</sub> OH+H	375.2562	Diterpeno	

Tabla 7. Diterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (-)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
50	briareina K	C <sub>38</sub> H <sub>64</sub> O <sub>6</sub>	M+Na-2H	637.4369	Diterpeno	Lactónico
51	excavatólido Q	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>9</sub>	M+Cl	497.1569	Diterpeno	Briarano

39	grandilobatina A	C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub>	M+FA-H	397.2626	Diterpeno	Cembranoide
52	grandilobatina B	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	M+Na-2H	341.2092	Diterpeno	Cembranoide

El diterpeno de tipo cembranoide (1S,2S,5R,6S,9S)-2-[(6,8-dihidroxipurin-9-il)metil]-9,11,11-trimetiltriciclo[4.3.2.0<sup>1,5</sup>]undecan-3-ona (**24**) fue aislado de un espécimen de *Nephthea brassica* proveniente de Taiwán y se distingue por presentar un fragmento de metilenciclopropano (Duh *et al.*, 2000; Faulkner, J., 2001).

El análisis químico del extracto de metanol:dicloro metano de especímenes del coral *Pseudopterogorgia elisabethae*, recolectado en el Caribe Colombiano, dió como resultado la purificación del diterpeno (2S,3S,4R,5S,6S)-2-[[[(5R,8S)-1-hidroxi-3,8-dimetil-5-[(2S)-6-metilhept-5-en-2-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]-6-metiloxano-3,4,5-triol (**25**), el cual posee una fórmula molecular C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> y un pico molecular a m/z 434.

El diterpeno (Z)-sarcodictyina A (**26**) fue aislado del coral blando japonés *Bellonella albiflora* a partir de un extracto etanólico. Se estableció la fórmula molecular de la (Z)-sarcodictyina A como C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> y una m/z de 497 mediante el aducto [M + H]<sup>+</sup> empleando espectrometría de masas de alta resolución con ionización por bombardeo por átomos rápidos (HRFABMS). El extracto etanólico del coral *Bellonella albiflora* mostró una potente citotoxicidad contra la línea celular de cáncer cervical HeLa y, mediante un estudio químico biodirigido se demostró que el diterpeno (Z)-sarcodictyina A es el principal responsable de la actividad citotóxica con un IC<sub>50</sub> de 90 ng/mL (Nakao *et al.*, 2003).

El compuesto acetato de [(1R,3S,5S,6S,12S,15S)-6-cloro-5-hidroxi-15-(2-hidroxipropan-2-il)-12-metil-9-metilideno-2-oxatriciclo[10.3.0.0<sup>1,3</sup>]pentadecan-5-il]metil (**27**) es un derivado acetilado del clavinflol B, un diterpeno de tipo dolabeno aislado del coral blando tailandés *Clavularia inflata*. Mediante HREIMS se estableció la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>5</sub>Cl con un ion molecular a m/z 362.2375 de dicho derivado (Shen *et al.*, 2003).

En 1994, Greenland y Bowden aislaron e identificaron el diterpeno de tipo cembranoide acetato de [(1R,4E,7S,8Z,10E,14R)-1,5,11-trimetil-8-propan-2-il-15-oxabicyclo[12.1.0] pentadeca-4,8,10-trien-7-il] (**28**), también nombrado por los autores (7R,8R,14S,1E,3E,11E)-14-acetoxi-7,8-epoxicembra-1,3,11-trieno a partir del extracto de cloruro de metileno del coral *Sarcophyton trocheliophorum* recolectado en la Gran Barrera de Coral, Australia. Por medio de HR-MS se estableció  $C_{22}H_{34}O_3$  como su fórmula molecular con un ion molecular a m/z 346.2508. También se estudió su actividad citotóxica sobre líneas celulares de cáncer y se encontraron los siguientes valores de  $IC_{50}$ , de 2.5  $\mu\text{g/mL}$  para leucemia murina (P388), 5  $\mu\text{g/mL}$  para carcinoma humano de pulmón (A549), 10  $\mu\text{g/mL}$  para carcinoma humano de colon (HT29) y 10  $\mu\text{g/mL}$  para melanoma humano (MEL28) (Greenland y Bowden, 1994). Este producto natural había sido reportado previamente como un derivado semisintético del sarcofitol A (Kobayashi *et al.*, 1988).

El diterpenoide de tipo norcembrano 1-epi-leptocladólido A (**29**), isómero del leptocladólido A, fue aislado a partir del extracto de acetato de etilo del coral *Sinularia parva*. Mediante HRFABMS se obtuvo una m/z a 377.1996 con el aducto  $[M + H]^+$  lo cual permitió establecer la fórmula molecular del diterpeno como  $C_{21}H_{28}O_6$ . Adicionalmente, se realizó un ensayo para conocer su actividad citotóxica contra líneas celulares de carcinoma epitelial humano (KB) y carcinoma hepatocelular (Hepa59T/VGH), dando como resultado una actividad citotóxica débil en ambas líneas, con valores  $EC_{50}$  de 15.1 y 14.5  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (Ahmed *et al.*, 2003).

A partir del extracto metanólico del coral gorgonaceo, *Briareum asbestinum*, se aisló el diterpeno asbestinina 4 (**30**). Mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvo la fórmula molecular  $C_{26}H_{38}O_7$  con una m/z observada de 402.2426 (Stierle *et al.*, 1980).

Un estudio químico biodirigido del extracto de cloruro de metileno del coral blando *Nephthea brassica*, para el cual se había demostrado actividad citotóxica, dio como resultado el aislamiento del diterpenoide brassicoleno (**31**). Mediante un análisis HREIMS se determinó su fórmula molecular  $C_{22}H_{32}O_2$  con un ion molecular a  $m/z$  328.2390. Dicho compuesto exhibió actividad citotóxica contra la líneas celulares de cáncer pulmonar (A-549) y leucemia linfocítica (P-388) con valores de  $EC_{50}$  de 3.62 y 0.86  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (Duh *et al.*, 2000). En 2021, se identificó al brassicoleno como componente principal del extracto etanólico de la microalga roja *Gelidium latifolium*, después de haber sido comprobada la actividad citotóxica de dicho extracto contra la línea celular de melanoma murino B16-F10, la presencia de dicho diterpenoide se asocia potencialmente a la actividad citotóxica del extracto de *G. latifolium* (Prasedya *et al.*, 2021).

El diterpenoide briaranólido I (**32**) se aisló del coral gorgonaceo *Briareum* sp. Se determinó su fórmula molecular como  $C_{26}H_{32}O_9$  y su ion molecular 505.2063 con el aducto  $[M + H]^+$  (Hoshino *et al.*, 2005).

El diterpeno corabocina (**33**) fue aislado en 1982 por Schwartz y Scheuer a partir de una especie de coral gorgonaceo *Corallium* sp., también conocido como “coral rosa”. En dicho trabajo de investigación únicamente se elucidó la estructura de la corabocina mediante RMN (Schwartz y Scheuer, 1982).

Sheu y colaboradores aislaron del extracto etanólico del coral blando *Nephthea chabrolii* al novedoso derivado de naftoquinina, la chabrolonaftoquinona A (**34**). El análisis mediante espectrometría de masas permitió establecer una fórmula molecular  $C_{27}H_{32}O_4$  que coincide con el análisis realizado en el presente trabajo (Sheu *et al.*, 2004).

El cembranoide diacetato de sarcofitol H (**35**) fue aislado del coral blando *Sarcophyton glaucum* por Kobayashi y Osabe en 1989. El diacetato de sarcofitol H fue reportado con la fórmula molecular  $C_{24}H_{36}O_4$  y una  $m/z$  388.26 (Kobayashi y



Osabe, 1989). Su análogo, el sarcofitol A, ha mostrado actividad antitumoral y potente actividad inhibitoria contra varias clases de promotores tumorales, incluso se demostró que dicho compuesto adicionado a la dieta inhibió el desarrollo espontaneo del tumor en órganos como el hígado, las mamas y el timo (Yang *et al.*, 2014).

A partir del extracto de metanol/cloroformo del coral gorgonaceo *Pseudopterogorgia elisabethae* recolectado en la Isla de San Andrés, Colombia, se aisló el bisnor-diterpenoide elisabetina C (**36**). Mediante HREIMS se obtuvo su fórmula molecular, C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> y una m/z 276.2078. Adicionalmente se realizó un ensayo *in vitro* para determinar su actividad biológica contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, en el cual elisabetina C mostró una inhibición del 42 % a una concentración de 12.5 µg/mL (Rodríguez *et al.*, 1998).

El éster de briareolato N (**37**), un diterpeno de tipo briarano, fue aislado del coral gorgonaceo *Briareum asbestinum*. Mediante técnicas espectoscópicas el éster de briareolato N mostró un ion molecular [M + Na]<sup>+</sup> a m/z 613.3350, correspondiente a la fórmula molecular C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub> (Gupta *et al.*, 2011).

La investigación química del extracto de acetona del octocoral *Junceella fragilis*, dio como resultado el aislamiento del diterpeno tipo briarano, el frajunólido F (**38**). Mediante HRESIMS se detectó un ion molecular a m/z 621.1717 con el aducto [M + Na]<sup>+</sup>, consistente con la fórmula molecular C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClO<sub>12</sub> (Liaw *et al.*, 2008).

En 2008, Ahmed y colaboradores aislaron 5 nuevos cembranoides, las grandilobatinas A-E, del extracto etanólico del coral blando *Sinularia grandilobata*. Las grandilobatinas A (**39**) y B (**52**), El grupo de Ahmed y colaboradores mostró, mediante HRESIMS, que la grandilobatina A tenía una fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> con un ion molecular a m/z 375.2514 y la grandilobatina B tenía una fórmula C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub> con un ion molecular a m/z 343.2250, ambas con un aducto [M + Na]<sup>+</sup>. Se elucidó su estructura mediante Infrarrojo (IR) y RMN. También se evaluó su citotoxicidad contra el crecimiento de las líneas celulares de carcinoma hepático

(Hep G2), mama (MCF-7 y MDA-MB-23) y pulmón (A549), mostrándose inactivas ante las células cancerígenas (Ahmed *et al.*, 2008).

Chen y colaboradores aislaron del extracto de acetona del coral blando *Cladiella hirsuta* 8 diterpenoides con estructura base eunicelina, entre ellos la hirsutalina F (**40**). Sus estructuras fueron elucidadas por métodos espectroscópicos y se determinó su fórmula molecular mediante espectrometría de masas,  $C_{28}H_{44}O_8$ . También se evaluó la toxicidad de los metabolitos contra un panel de 6 líneas celulares de cáncer, hirsutalina F mostro citotoxicidad débil contra cáncer hepático (Hep G2 y Hep 3B) y cáncer de mama (MCF-7) con valores de  $IC_{50}$  de 29, 29 y 32  $\mu M$ , respectivamente (Chen *et al.*, 2010).

A partir del extracto de acetato de etilo del coral blando *Lobophytum* sp., Hegazy y colaboradores aislaron el diterpeno de tipo cembranoide loboofilina A (**41**). Este metabolito exhibió un pico molecular protonado por medio de HRESIMS a  $m/z$  343.2251 con un aducto  $[M + Na]^+$ , estableciéndose una fórmula molecular  $C_{20}H_{32}O_3$ . También se evaluó el efecto de este diterpeno sobre la proliferación de líneas celulares de cáncer, pero no mostró ningún efecto citotóxico ( $IC_{50} > 20\mu g/mL$ ) (Hegazy *et al.*, 2011).

El manaarenólido A (**42**), un diterpeno de tipo cembrano, fue aislado a partir del extracto de acetato de etilo del coral blando *Sinularia manaarensis*. El espectro de HRFABMS mostró un ion molecular a  $m/z$  369.2274 con el aducto  $[M + H]^+$ , consistente con la fórmula molecular  $C_{20}H_{32}O_6$ . También se elucidó su estructura y se estudió su actividad citotóxica frente a las líneas celulares Hepa59T/VGH, KB, Hela y Med, sin mostrar resultados de importancia (Su *et al.*, 2006).

El pseudopterano B (**43**) fue aisado a partir del extracto de acetato de etilo y diclorometano del coral blando *Pseudopterogorgia acerosa*. Mediante HRMS se obtuvo la fórmula molecular  $C_{39}H_{56}O_8$  con una  $m/z$  de 675.3854 calculada para  $[M + Na]^+$ . Este compuesto fue sometido a una prueba de inhibición con un panel de proteínas tirosina fosfatasa, en la cual resultó ser activa contra PTP1B, la

inhibición de esta proteína ha demostrado, mediante estudios genéticos y farmacológicos, tener efectos beneficiosos en modelos animales de diabetes, obesidad y cáncer (Kate *et al.*, 2008).

El alcohol diterpénico sarcodictina E (**44**) fue aislado del extracto etanólico al 95 % del coral *Sarcodictyon roseum* por D'Ambrosio y colaboradores en 1988, como parte de su trabajo anterior de 1987. En el artículo se muestran únicamente datos referentes a la elucidación de su estructura (D'Ambrosio *et al.*, 1987; D'Ambrosio *et al.*, 1988).

Jia y colaboradores aislaron del coral blando *Sarcophyton latum* al cembranólido sarcofitonólido E (**45**), a partir de un extracto de acetona. Mediante técnicas espectrométricas se obtuvo su fórmula molecular  $C_{20}H_{32}O_3$  y un ion molecular a  $m/z$  320. Adicionalmente se probó la citotoxicidad de este diterpeno contra las líneas celulares tumorales A-549 y HL-60, resultando ser inactivo a una concentración de 20  $\mu\text{g/mL}$  (Jia *et al.*, 2006). Posteriormente en 2018, se realizó un nuevo ensayo de citotoxicidad en el cual se evaluó la inhibición del crecimiento de células humanas de leucemia (HL-60) y el sarcofitonólido E mostró actividad con un valor de  $IC_{50}$  de 33.0  $\mu\text{M}$  (Takamura *et al.*, 2018).

La simplexina H (**46**) es un diterpenoide de tipo eunicelano aislado por Wu y colaboradores a partir del extracto de acetato de etilo del coral *Klyxum simplex*. Se determinó la fórmula molecular de este compuesto como  $C_{28}H_{46}O_9$  y un ion molecular a  $m/z$  549.30 por medio de HRESIMS (Wu *et al.*, 2009).

El diterpeno sinularólido B (**47**) fue aislado por primera vez en 2005 por Li y colaboradores a partir del extracto metanólico del coral blando *Sinularia gibberosa* recolectado a partir del arrecife de corales situado en la isla Hainan, China. El sinularólido B es un diterpeno cembranoide que se caracteriza por contener en su estructura química un  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona. Su fórmula molecular se determinó como  $C_{20}H_{28}O_5$  con un ion molecular a  $m/z$  371.18. Pruebas *in vitro* se realizaron para conocer su actividad citotóxica ante las líneas celulares HL-60, Bel-7402 y

Hela, en dichas pruebas el sinularólido B mostró moderada citotoxicidad con valores de  $IC_{50}$  de 5.2, 6.3 y 8.0  $\mu\text{g/mL}$  para cada línea celular (Li *et al.*, 2005). Este diterpeno cembranoide también se ha aislado del extracto de acetona de un espécimen del coral *Lobophytum* sp (Chen *et al.*, 2008).

El diterpeno norcembranoide, sinulerectol A (**48**), fue aislado del extracto de acetato de etilo del coral blando *Sinularia erecta*, recolectado en la isla de corales Dongsha Atoll, Taiwán. Se estableció su fórmula molecular,  $C_{21}H_{26}O_8$ , mediante HRESIMS con el ion molecular a  $m/z$  429.1528 y el aducto  $[M + Na]^+$ . Adicionalmente, se probó su actividad antiinflamatoria midiendo su habilidad de suprimir la generación del anión super óxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) inducido por fMLP/CB y la liberación de elastasa en neutrófilos humanos. Como resultado se obtuvo un efecto inhibitorio significativo (100%,  $IC_{50} = 2.3 \mu\text{M}$ ) en la generación del anión superóxido a una concentración de 10  $\mu\text{M}$ , una actividad de inhibición potente (113 %;  $IC_{50} = 0.9 \mu\text{M}$ ) contra la liberación de elastasa (Huang *et al.*, 2016).

El Producto Natural Marino xenimanadina A (**49**) fue aislado del extracto metanólico de un espécimen del coral blando *Xenia* sp. Se estableció su fórmula molecular como  $C_{23}H_{36}O_6$  mediante HREIMS con un ion molecular a  $m/z$  390.2418 con el aducto  $[M - H_2O]$ . En ensayos de citotoxicidad, no mostró actividad significativa (Fattorusso *et al.*, 2008).

El diterpeno briareina K (**50**) fue aislado del octocoral gorgonáceo *Briareum asbestinum* recolectado en la Isla Mona, Puerto Rico. Con datos de HRFABMS se estableció la fórmula general  $C_{38}H_{56}O_{14}$  con un ion molecular a  $m/z$  759.3563 con el aducto  $[M + Na]^+$  (Rodríguez *et al.*, 1996).

El diterpeno de tipo briarano, excavatólido Q (**51**), fue aislado a partir del extracto de diclorometano del coral gorgonáceo australiano *Briareum excavatum*. Mediante HRMS se obtuvo la fórmula molecular  $C_{24}H_{36}O_9$ , con un ion molecular a  $m/z$  462.1880. Se estudió su actividad citotóxica contra un panel de líneas celulares de cáncer que incluyó leucemia murina (P388), carcinoma de pulmón humano (A549),

carcinoma de colon humano (HT29) y melanoma humano (MEL28), mostrando valores de IC<sub>50</sub> de 5, 10, 10 y 10 µg/ml, respectivamente (Neve *et al.*, 1999).

### 8.2.1.1.3 Triterpenos

Los triterpenos son un grupo importante de metabolitos secundarios debido a su gran diversidad. Su estructura primaria tiene una gran cantidad de grupos metilo que pueden ser oxidados a alcoholes, aldehídos y ácidos carboxílicos, dando lugar a moléculas diferentes y complejas biológicamente (Perveen y Al-Taweel, 2018). El análisis del extracto metanólico acuoso de *M. complanata* indicó la posible presencia de un derivado triterpenoide y 16 compuestos de naturaleza esteroideal. En la Tabla 8 se presentan los triterpenos que se identificaron en el extracto metanólico acuoso de *M. complanata*.

Tabla 8. Triterpenos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup>

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase
53	polimaxenólido B	C <sub>36</sub> H <sub>48</sub> O <sub>6</sub>	M+H	577.3518	Triterpeno

El polimaxenólido B (**53**) es un metabolito secundario obtenido a partir del coral híbrido *Sinularia maxima* × *S. polydactyla* que se caracteriza por su esqueleto cembrano-africanano. Se determinó su fórmula molecular, C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>, mediante HRESIMS, con un ion molecular a m/z 577.3346 a partir de un aducto [M + H]<sup>+</sup> (Kamel *et al.*, 2009).

#### 8.2.1.1.3.1 Esteroides

Los esteroides son un grupo de metabolitos secundarios derivados de los triterpenos, tienen una gran diversidad estructural y función biológica. Estos productos naturales tienen gran aplicación en el área de la medicina y su búsqueda continua para encontrar potenciales compuestos líder para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos (Sultán, 2015). Los esteroides

tienen dos funciones biológicas principales: a) son componentes importantes de la membrana celular y b) constituyen moléculas de señalización (Perveen y Al-Taweel, 2018). A los esteroides también se les ha demostrado actividad antibacteriana, citotóxica, antiparasitaria, antiinflamatoria, entre otras (Jiang *et al.*, 2019; Ermolenko *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2023). En las Tablas 9 y 10 se presentan los esteroides que se identificaron en el extracto metanólico-acuoso de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> en modalidad ESI (+) y ESI (-), respectivamente.

Tabla 9. Esteroides identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (+)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
54	(22R,23R,24R)-22,23-metilen-23,24-dimetil-9,11-secocolest-5-en-9-ona-3β,11-diol	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>3</sub>	M+Na, M+ACN+H	481.3623	Esteroides	
55	3-O-acetilhirtoesterol	C <sub>31</sub> H <sub>50</sub> O <sub>5</sub>	M+H-2H <sub>2</sub> O	467.3548	Esteroides	Éster
56	5α-pregna-1,20-dien-3-ona	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O	M+K	337.1962	Esteroides	Pregnano
57	acetato de [(1R,3S,3'S,4S,5S,7R,8S,10S,13S,14S,16S,18S,19R,21R,22R)-7-acetiloxi-3,21-dihidroxi-2',2',3',5,19-pentametilspiro[17,20-dioxahexaciclo[14.5.1.01,14.04, -13.05,10.019,22]docosano-18,5'-oxolan]-8-il]	C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>9</sub>	M+H-2H <sub>2</sub> O	541.3166	Esteroides	
58	acetato de [(2S,3S)-2-[(1R,2S,5S,6R,9S,10S,12R,13R,15R)-13,15-dihidroxi-5-metil-19-oxapentaciclo[10.5.2.01,13.02,10.05,9]nonadecan-6-il]-6-metilheptan-3-il]	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	M+H-2H <sub>2</sub> O	441.3390	Esteroides	Colestano
59	acetato de [(3S,5R,6R,8S,9S,10R,11S,12R,13R,14S,17R)-3,5,6,11-tetrahidroxi-10,13-dimetil-17-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-metil-2-[(2R)-3-metilbutan-2-il]ciclopropil]etil]-1,2,3,4,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradecahidrociclopenta[a]fenantr en-12-il]	C <sub>32</sub> H <sub>54</sub> O <sub>6</sub>	M+ACN+Na	598.4030	Esteroides	Gorgostano

60	acetato de [(3S,7S,8S,10R,11S,12S,13R,15S,17R)-11-acetiloxi-3,7,12-trihidroxio-10,13-dimetil-17-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-metil-2-[(2R)-3-metilbutan-2-il]ciclopropil]etil]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-15-il]	C <sub>34</sub> H <sub>54</sub> O <sub>7</sub>	M+ACN+H	616.4082	Esteroides	Gorgostano
61	astrogorgol A	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>	M+2Na-H	427.2533	Esteroides	Secoesteroides
62	chabroloesteroides G	C <sub>28</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub>	M+H, M+2Na-H	443.3255	Esteroides	
63	escleroesteroides I	C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>	M+ACN+H	532.3591	Esteroides	Glicosilado
64	gorgostan-5,25-dien-3b-ol	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O	M+CH <sub>3</sub> OH+H	457.4012	Esteroides	Pregnano
65	hirsutoesterol G	C <sub>29</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	M+ACN+H	516.3686	Esteroides	Colestano
66	isogosterona B	C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	M+H, M+NH <sub>4</sub> , M+Na	525.2898	Esteroides	Secoesteroides
67	metil-23-hidroxio-3-oxocola-4,6-dien-24-o	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>4</sub>	M+H, M+2Na-H	445.3037	Esteroides	
68	metil (E,4S)-4-[(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]pent-2-enoato	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	365.2492	Esteroides	Pregnano
69	nanjiol A	C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>6</sub>	M+Na	537.3177	Esteroides	Colestano
70	palitoalona A	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>8</sub>	M+NH <sub>4</sub>	528.3500	Esteroides	
71	petasitoesterona A	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	M+Na	421.2342	Esteroides	Pregnano

Tabla 10. Esteroides identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (-)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
72	(22E)-24,26-ciclo-19-norcolesta-1,3,5(10),22-tetraen-3-ol	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> O	M+FA-H	409.2764	Esteroides	Colasteno
73	(4aS,8S)-4a,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ona	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O	M+FA-H, 2M+FA-H	397.2627	Esteroides	
74	17α-pregna4,20-dien-3-ona	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O	M+FA-H	343.2286	Esteroides	Pregnano
75	krempeno C	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	M-H <sub>2</sub> O-H	297.2213	Esteroides	Pregnano

El esteroide (22R,23R,24R)-22,23-metilen-23,24-dimetil-9,11-secocolest-5-en-9-ona-3β,11-diol (**54**) o, también encontrado en la literatura como 9,11-secorgost-5-en-9-ona-3β,11-diol, fue aislado del coral gorgonaceo del Caribe, *Pseudopterogorgia hummelinkii* por Schultz y colaboradores en 1995. Tanto en el

estudio previo, como en el presente trabajo de investigación, se determinó una fórmula molecular del esteroide como C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> (Schultz *et al.*, 1995).

En 2018, Wu y colaboradores aislaron un nuevo esteroide denominado 3-O-acetilhirtioesterol (**55**) a partir del extracto etanólico (95 %) del coral blando *Dendronephthya gigantea* recolectado en el arrecife de corales de Meishan en la provincia de Hainan, China. Por medio de técnicas espectrométricas se obtuvo su fórmula molecular, C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>, y un ion molecular a m/z 525.35 con el aducto [M + Na]<sup>+</sup> (Wu *et al.*, 2018).

El esteroide 5 $\alpha$ -pregna-1,20-dien-3-ona (**56**) fue aislado y reportado por primera vez en 1977 por Higgs y Faulkner a partir del extracto metanólico de un coral blando no identificado recolectado en la Isla Canton, Kiribati. Mediante HRMS se obtuvo su fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O. En 1999, Kittakoop y colaboradores reportaron su aislamiento a partir del coral blando *Scleronephthya pallida* (Kittakoop *et al.*, 1999). Posteriormente, en 2014, Kuo y colaboradores también aislaron e identificaron al esteroide 5 $\alpha$ -pregna-1,20-dien-3-ona en el extracto de acetato de etilo del coral *Scleronephthya flexilis* y evaluaron su actividad citotóxica contra células humanas de leucemia, incluyendo leucemia linfoblástica aguda (MOLT-4), leucemia promielítica aguda (HL-60) y leucemia mielogénica crónica (K-562), dando como resultado valores de IC<sub>50</sub> de 2.15, 3.14 y 8.32  $\mu$ g/mL, respectivamente. Se determinó que la inhibición del crecimiento por parte del esteroide está mediada por la inducción de apoptosis (Kuo *et al.*, 2014).

El compuesto con nombre IUPAC acetato de [(1R,3S,3'S,4S,5S,7R,8S,10S,13S,14S,16S,18S,19R,21R,22R)-7-acetiloxi-3,21-dihidroxi-2',2',3',5,19-pentametilspiro[17,20-dioxahexaciclo[14.5.1.01,14.04, - 13.05,10.019,22]docosano-18,5'-oxolan]-8-il] (**57**) se aisló a partir del extracto con n-hexano y cloruro de metileno del coral gorgonaceo *Isis hippuris*. Este compuesto forma parte del grupo de esteroides altamente oxigenados denominados hippuristanoles. Por medio de HREIMS se estableció la fórmula molecular



C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub> y un ion molecular a m/z 576.33. En pruebas de citotoxicidad el esteroide mostró una leve actividad inhibitoria contra la línea celular de carcinoma de mama (MCF-7) con un valor de IC<sub>50</sub> de 11.39 µg/mL (Chao *et al.*, 2005).

El oxiesteroide, acetato de [(2S,3S)-2-[(1R,2S,5S,6R,9S,10S,12R,13R,15R)-13,15-dihidroxi-5-metil-19-oxapentaciclo[10.5.2.01,13.02,10.05,9]nonadecan-6-il]-6-metilheptan-3-il] (**58**) fue aislado por Cardoso-Martínez y colaboradores a partir del extracto de acetona de un espécimen de *Gorgonia* sp. recolectado en la Isla Aleta, Panamá. Mediante técnicas espectroscópicas se determinó su fórmula molecular, C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>, y el ion molecular a m/z 499.3386 con el aducto [M + Na]<sup>+</sup>. A dicho esteroide se le comprobó actividad leishmanicida contra promastigotes de *Leishmania infantum*, la cual se produjo al reducir la multiplicación de los promastigotes en un 56.4 % a una concentración de 100 µM (Cardoso-Martínez *et al.*, 2016).

Wang y colaboradores aislaron del coral blando del Mar del Sur de China, *Sarcophyton* sp., 7 esteroides polioxigenados, entre ellos el acetato de [(3S,5R,6R,8S,9S,10R,11S,12R,13R,14S,17R)-3,5,6,11-tetrahidroxi-10,13-dimetil-17-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-metil-2-[(2R)-3-metilbutan-2-il]ciclopropil]etil]-1,2,3,4,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradecahidrociclopenta[a]fenantren-12-il] (**59**), a partir de un extracto de acetona. Dicho esteroide se caracteriza por tener un anillo de ciclopropano como cadena lateral. Mediante HRESIMS se obtuvo la fórmula molecular C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>O<sub>6</sub>. También fueron probadas sus propiedades antibacteriana, antifúngica y alguicida mediante un ensayo de difusión en agar dando como resultado la inhibición de crecimiento de la bacteria Gram-negativa, *Escherichia coli*, la bacteria Gram-positiva, *Bacillus megaterium*, y los hongos, *Microbotryum violaceum* y *Septoria tritici*, pero no mostró actividad contra el alga verde *Chlorella fusca* (Wang *et al.*, 2013).

Otro esteroide polioxigenado fue aislado a partir del extracto de acetona del coral gorgonáceo *Isis hippuris* y después de elucidar su estructura química fue

denominado acetato de [(3S,7S,8S,10R,11S,12S,13R,15S,17R)-11-acetiloxi-3,7,12-trihidroxi-10,13-dimetil-17-[(1R)-1-[(1R,2R)-2-metil-2-[(2R)-3-metilbutan-2-il]ciclopropil]etil]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-15-il] (**60**) o gorgost-5-eno-3b,7a,11a,12b,15a-pentol-11,15-diacetato. Este esteroide presentó una fórmula molecular  $C_{34}H_{50}O_5$  y un ion molecular a  $m/z$  538.36 mediante HREIMS. Dicho compuesto fue puesto a prueba en un ensayo de actividad anti-MDR (resistencia a múltiples fármacos) de líneas celulares de cáncer resistentes a fármacos (KB 3-1, KB C2 y KB CV60), en la cual mostró actividad potente contra KB C2 (Tanaka *et al.*, 2002).

El 9,10-secoesteroide, astrogorgol A (**61**), se aisló de un espécimen del coral *Astrogorgia* sp. a partir de un extracto de acetato de etilo. Mediante HRESIMS se le asignó la fórmula molecular  $C_{26}H_{38}O_2$ , con una  $m/z$  a 405.2762 a partir del aducto  $[M+Na]^+$  (Lai *et al.*, 2011).

El esteroide chabroloesteroide G (**62**) fue aislado e identificado a partir del extracto etanólico del coral blando *Nephthea chabrolii*. Se determinó su fórmula molecular,  $C_{28}H_{42}O_4$ , y ion molecular a  $m/z$  465.29 con el aducto  $[M + Na]^+$  por medio de HRESIMS. En el estudio de su actividad citotóxica contra líneas celulares de cáncer de hígado (Hep G2 y Hep 3B), de mama (MCF-7 y MDA-MB-231) y pulmón (A-549) no mostró resultados relevantes (Su *et al.*, 2007).

El escleroesteroide I (**63**), un esteroide tipo pregnano, fue aislado del extracto etanólico del coral blando *Scleronephthya gracillimum*. Mediante HRESIMS se determinó su fórmula molecular  $C_{29}H_{46}O_6$  con una  $m/z$  513.3192 a partir del aducto  $[M + Na]^+$ . Adicionalmente, la toxicidad el escleroesteroide I se evaluó contra seis líneas celulares de cáncer, incluyendo hepatoma (Hep G2 y Hep 3B), cáncer de mama (MDA-MB-231 y MCF-37), cáncer de pulmón (A-549) y cáncer gingival (Ca9-22). El esteroide mostró valores  $IC_{50}$  de 37.4, 31.5, 30.8, 28.9, 0 y 30.1  $\mu M$ , respectivamente, el valor 0 indica inactividad (Fang *et al.*, 2012).

El esteroide gorgostan-5,25-dien-3 $\beta$ -ol (**64**) fue aislado del extracto de cloruro de metileno/metanol (1:1) del coral blando del Mar Rojo, *Lobophytum lobophytum*, en 2015 por Hegazy y colaboradores. El análisis en modo de ion positivo por HR-ESI-FT-MS mostró una fórmula molecular C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O (Hegazy *et al.*, 2015).

A partir del extracto de acetona del coral blando *Cladiella hirsuta*, se aisló el esteroide polioxigenado hirsutoesterol G (**65**). A través de un estudio espectroscópico extensivo se elucidó su estructura y, mediante HREIMS se estableció su fórmula molecular, C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>, exhibiendo un ion molecular a m/z 497.32 con el aducto [M + Na]<sup>+</sup> (Chen *et al.*, 2011).

El secoesteroide, isogosterona B (**66**), fue aislado a partir del extracto metanólico de un espécimen de octocoral *Dendronephthya sp.* Tiene una fórmula molecular de C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub> que se obtuvo mediante HRFABMS con un ion molecular a 569.3127 calculado para el aducto (M + Na)<sup>+</sup>. Adicionalmente se realizó un ensayo para evaluar su actividad antiincrustante contra el asentamiento de *B. amphitrite*, el cual dio como resultado una actividad no letal para los cípridos del percebe, los cuales continuaron nadando sin adherirse al sustrato (Tomono *et al.*, 1999a).

En 1996, Guerriero y colaboradores aislaron a partir del extracto metanólico (95 %) de coral *Deltocyathus magnificus*, 8 esteroides tipo 3-keto ácido cólico, entre ellos el metil-23-hidroxi-3-oxocola-4,6-dien-24-o (**67**) ó metil(4R)-4-[(10R,13R,17R)-10,13-dimetil-3-oxo-1,2,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]-2-hidroxipentanoato. Se obtuvo la fórmula molecular C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> con una m/z a 400.26 mediante HR-MS (Guerriero *et al.*, 1996).

A partir del extracto metanólico del octocoral *Dendronephthya sp.*, se logró aislar un esteroide con un anillo A tipo enona, el metil (E,4S)-4-[(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta [a] fenantren-17-il]pent-2-enoato (**68**), o también conocido como metil 3-oxocola-1,4,22-trien-24-oato. Mediante HREIMS se determinó la

fórmula molecular  $C_{25}H_{34}O_3$  a una  $m/z$  382.25. Al nuevo esteroide se le evaluó su actividad antiincrustante contra larvas y cípridos del percebe *Balanus amphitrite*, mostrando una considerable actividad antiincrustante contra los cípridos de *B. amphitrite* ( $EC_{50}$  2.2  $\mu\text{g/mL}$ ), dicha actividad puede estar relacionada con el grupo funcional hemiacetal o acetal en el esqueleto del esteroide (Tomono *et al.*, 1999b).

El esteroide nanjiol A (**69**) fue aislado en 2002 por Shao y colaboradores a partir del extracto de acetona del coral blando chino *Nephthea bayeri*. La fórmula de dicho metabolito secundario se dedujo mediante HRESIMS como  $C_{31}H_{46}O_6$  con un ion molecular a  $m/z$  537.3196 a partir de aducto  $[M + Na]^+$ . La actividad citotóxica del nanjiol A fue probada contra las líneas celulares de leucemia promielocítica humana (HL-60) y de carcinoma hepático (BEL 7404), sin resultar relevante (Shao *et al.*, 2022).

El ecdiesteroides palitoalona A (**70**) fue aislado del zoántido *Palythoa australiae*, a partir de un extracto metanólico. Su fórmula molecular se estableció mediante HRFABMS como  $C_{28}H_{46}O_8$  con un ion molecular a  $m/z$  511.3263 con el aducto  $[M + H]^+$ . (Shigemori *et al.*, 1999). Los ecdiesteroides se han identificado como moléculas con un posible rol defensivo en los organismos que los sintetizan (Guillen *et al.*, 2019).

El esteroide petasitoesterona A (**71**) fue aislado y caracterizado a partir del extracto de acetato de etilo del coral blando *Umbellulifera petasites* por Huang y colaboradores en 2016. Mediante HRESIMS se encontró que el petasitoesterona A posee la fórmula molecular  $C_{25}H_{34}O_4$  con un ion molecular registrado a  $m/z$  421.2350 con el aducto  $[M + Na]^+$ . La actividad citotóxica de dicho compuesto fue evaluada frente a un panel de líneas celulares de cáncer que incluyó eritroleucemia humana (K-562), leucemia de células T (MOLT-4) y adenocarcinoma colorectal (DLD-1), dando como resultado la inhibición de crecimiento en la línea celular DLD-1 con un valor  $IC_{50}$  de 6.4  $\mu\text{g/mL}$  (Huang *et al.*, 2016).

El esteroide (22E)-24,26-ciclo-19-norcolesta-1,3,5(10),22-tetraen-3-ol (**72**) fue aislado del extracto de éter etílico del coral blando *Dendronephthya stuederi* Ridley recolectado en Hainan, China. Su fórmula molecular fue deducida por HREIMS como C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O con el ion molecular a m/z 364.2763 (Yan *et al.*, 2011).

El PNM (4aS,8S)-4a,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ona (**73**), fue aislado por Cheng y colaboradores en 2009 a partir del extracto de acetona y metanol del coral blando *Nephthea erecta*. Se estableció su fórmula molecular como C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O con un ion molecular a m/z 176.1202 (Cheng *et al.*, 2009).

A partir del extracto de acetato de etilo del coral gorgonaceo *Subergorgia mollis* fue aislado el esteroide 17 $\alpha$ -pregna4,20-dien-3-ona (**74**). Dicho compuesto había sido obtenido en otros estudios mediante transformaciones químicas (Julian *et al.*, 1948). Mediante técnicas espectrométricas y espectroscópicas se obtuvo la fórmula general del esteroide como C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O con un ion molecular a m/z 298.2306 (Wu *et al.*, 2004).

El esteroide de tipo pregnano krempeno C (**75**) se aisló del coral blando *Cladiella kremphi*, a partir de un extracto metanólico. La fórmula molecular de este compuesto se definió como C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> con ion molecular a m/z 317.2475 de acuerdo con los datos del análisis HRFABMS (Huang *et al.*, 2006).

### 8.2.1.2 Alcoholes

Tabla 11. Alcohol identificado en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup>

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase
76	alcohol p-vinilbencílico	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	M+H-H <sub>2</sub> O	117.069	Alcohol

El alcohol p-vinilbencílico (**76**) fue aislado del extracto de acetato de etilo del coral blando *Caldiella australis*. Mediante EIMS se encontró que este producto natural posee la fórmula molecular C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O a m/z 134. Adicionalmente, se realizó la evaluación *in vitro* de su actividad citotóxica, mostrando actividad moderada contra la línea celular de carcinoma hepatocelular humano (Hep G2) con un valor de ED<sub>50</sub> de 9.2 µg/mL y citotoxicidad débil contra las líneas de cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-231) con valores de ED<sub>50</sub> de 13.3 y 29.0 µg/mL, para cada línea celular (Ahmed *et al.*, 2006).

### 8.2.1.3 Aminoácidos

Tabla 12. Aminoácidos esenciales y no esenciales identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup>

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase
77	ácido 5-hidroxi-4-[[5-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metoxi-3-oxociclohexen-1-il]amino]pentanoico (micosporina-glicina)	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	M+ACN+Na	367.1465	Aminoácido
78	ácido glutámico	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	M+H	148.0600	Aminoácido
79	treonina	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	102.0548	Aminoácido
80	valina	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	100.0752	Aminoácido

En un estudio de etiquetado isotópico con <sup>14</sup>C de D-glucosa y los aminoácidos, ácido glutámico, lisina y valina, en cinco corales escleractinios se logró identificar la presencia de 16 aminoácidos esenciales, a excepción de triptófano y cisteína, y tampoco se realizó la distinción entre ácido glutámico y glutamina, y ácido aspártico y asparagina (Fitzgerald y Szmant, 1997). Este resultado concuerda con el encontrado en el estudio del extracto metanólico acuoso de *M. complanata* ya que se identificaron los aminoácidos ácido glutámico (**78**), treonina (**79**) y valina (**80**).

#### 8.2.1.3.1 Aminoácidos tipo micosporina (MAA)

Aminoácidos tipo micosporina han sido aislados e identificados en especies de cnidarios que mantienen una simbiosis con algas *Symbiodinium*, incluyendo corales hidrozoos, anémonas y corales gorgonáceos y esceractinios. Estos compuestos han sido obtenidos tanto en el hospedante, como en la fracción del simbiote. Los hospedantes contienen perfiles de MAA más simples, albergando de uno a tres MAA, principalmente micosporina-glicina, seguido de shinorina y porphyra-334 en cantidades más pequeñas (Banaszak *et al.*, 2006). De manera similar, en el análisis del extracto metanólico-acuoso de *M. complanata* se ha hecho la posible identificación del MAA micosporina-glicina.

La micosporina-glicina o ácido 5-hidroxi-4-[[5-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metoxi-3-oxociclohexen-1-il]amino]pentanoico (**77**), fue aislado de un organismo del *Phylum* Cnidaria por primera vez, en un estudio sobre el coral escleractinio *Acropora Formosa* en 1986. Se identificó mediante espectrometría de masas y UV, a una *m/z* de 227 con el aducto [M - H<sub>2</sub>O] y a una longitud de onda máxima de 310 nm (Dunlap y Chalker, 1986). Sin embargo, este compuesto también se ha encontrado en extractos del simbiote fotosintético *Symbiodinium* obtenido directamente de su cnidario hospedante (Banaszak *et al.*, 2006). Lo que requeriría de diferentes técnicas de extracción para analizar si este aminoácido tipo micosporina es sintetizado por el coral hospedante, el alga fotosintética o el holobionte en conjunto.

#### 8.2.1.4 Macrólidos

Los macrólidos son una familia de productos naturales con diversas estructuras, conteniendo un anillo macrolactama de 14, 15 o 16 miembros, y actividades biológicas, entre ellas citotóxica, antibacteriana, antifúngica, antimitótica, antiviral, entre otras, siendo la actividad citotóxica la más significativa (Zhang *et al.*, 2021). En la Tabla 13 se presentan los macrólidos que se identificaron en el extracto metanólico acuoso de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup>.

Tabla 13. Macrólidos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (+)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase
81	fijianólido B	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	M+ACN+H	556.3235	Macrólido
82	pateamina	C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	M+H-2H <sub>2</sub> O	520.2898	Macrólido
83	pelorúsido A	C <sub>27</sub> H <sub>48</sub> O <sub>11</sub>	M+H-2H <sub>2</sub> O	513.3137	Macrólido

El fijianólido B (**81**) es un macrólido policétido aislado de la esponja marina *Spongia mycofijiensis*. Junto con el fijianólido A, son las primeras lactonas con un anillo de 20 miembros observadas de una esponja marina. La fórmula molecular del macrólido, C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>, fue deducida a partir de (FABMS) mediante el ion molecular m/z 513 con el aducto [M + H]<sup>+</sup> (Quinoa *et al.*, 1988). En el mismo año, el fijianólido B, también llamado laulimálido, fue aislado nuevamente y evaluado para determinar su actividad citotóxica, el macrólido mostró una potente actividad citotóxica contra la línea celular de carcinoma epitelial (KB) con un valor de IC<sub>50</sub> de 15 ng/mL (Corley *et al.*, 1988). Un año más tarde, se dio a conocer que este compuesto tiene actividad estabilizante de microtúbulos tipo taxol, siendo menos potente que el paclitaxel pero más efectivo (Mooberry *et al.*, 1999).

La pateamina (**82**) es un PNM aislado del extracto de metanol y cloruro de metilo de la esponja marina *Mycale* sp. Se identificó el ion molecular a m/z 556.3199 en el espectro de masas HRFAB y se determinó su fórmula molecular como C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. También se determinó su actividad citotóxica frente a la línea celular de leucemia murina (P388), siendo este macrólido extremadamente potente, con un valor de IC<sub>50</sub> de 0.027 nmol/L, clasificada como una citotoxina (Northcote *et al.*, 1991). Posteriormente, se demostró que la pateamina induce apoptosis en varias líneas celulares de cáncer (Hood *et al.*, 2001a).

De manera similar al fijianólido B, el macrólido pelorúsido A (**83**) se aisló de una esponja marina de Nueva Zelanda, *Mycale* sp. Se estableció su fórmula molecular como C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>O<sub>11</sub> a partir del ion molecular 571.308 26 con el aducto [M + Na]<sup>+</sup>



(West *et al.*, 2000). Después de diversos estudios se le atribuyó actividad estabilizante de microtúbulos tipo taxol y actividad citotóxica a concentraciones nanomolares (Hood *et al.*, 2001b; Hood *et al.*, 2002).

### 8.2.1.5 Péptidos

Tabla 14. Péptidos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup>

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
84	asparaginil-prolina	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	M+CH <sub>3</sub> OH+H	262.1397	Péptido	Dipéptido
85	gamma-L-glutamil-gamma-L-glutamil-L-metionina	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> S	M+Na	430.1312	Péptido	Oligopéptido

Algunos dipéptidos son conocidos por tener efectos en fisiológicos o en la señalización celular. El dipéptido asparaginil-prolina (**84**) fue detectado y reportado en el extracto metanólico acuoso de *M. complanata* por primera vez.

Los ácidos poli (gamma-ácido glutámico)s, como el péptido detectado en el extracto metanólico acuoso de *M. complanata*, gamma-L-glutamil-gamma-L-glutamil-L-metionina (**85**), se han estudiado por estar presentes como componentes principales en los nematocistos. Aparentemente, estos polianiones juegan un papel crucial en la generación y regulación de la presión osmótica de la cápsula de los nematocistos, dicha presión contribuye decisivamente a la explosiva descarga de las cápsulas (Weber, 1990).

### 8.2.1.6 Alcaloides

Los alcaloides son compuestos nitrogenados derivados de aminoácidos que tienen un amplio rango de actividades biológicas, en compuestos marinos como hongos, bacterias, esponjas, ascidios y cnidarios. Se ha reportado su actividad antiinflamatoria, antiparasitaria, citotóxica y antiretroviral (Wittine *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2020). En el análisis por UPLC-EM<sup>2</sup> se identificaron dos posibles compuestos perteneciente a este grupo, los cuales se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Alcaloides identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup>

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
86	(+)-muriceidina C	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	M+NH <sub>4</sub>	383.2316	Alcaloide	Guaiazuleno
87	montipiridina	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	2M+NH <sub>4</sub>	600.4060	Alcaloide	Pirinico

El alcaloide guaiazuleno (+)-muriceidina C (**86**) fue aislado por Li y colaboradores a partir del extracto metanólico del coral gorgonaceo *Muriceides collaris*, recolectado en el Mar del Sur de China. Este alcaloide se caracteriza por el acoplamiento del guaiazuleno con una sal interna y se aisló como una mezcla racémica ( $\pm$ ). Esta mezcla mostró fuerte citotoxicidad contra las líneas celulares de leucemia promielocítica (HL-60) y leucemia mieloide crónica (K562) con valores de IC<sub>50</sub> de 2.2 y 3.7  $\mu$ M, respectivamente (Li *et al.*, 2017).

El alcaloide piridínico montipiridina (**87**) fue aislado del extracto metanólico de un espécimen del coral *Montipora* sp. Se obtuvo la fórmula molecular C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> y un ion molecular a m/z 292.1913 para el aducto [M + H]<sup>+</sup>, mediante HRFABMS. Este alcaloide mostró valores de ED<sub>50</sub> mayores a 30  $\mu$ g/mL contra un panel de células de tumores sólidos humanos que incluyó: cáncer de pulmón (A549), cáncer de ovario (SK-OV-3), cáncer de cerebro y espina dorsal (XF498) y cáncer de colon (HCT15) (Alam *et al.*, 2001).

### 8.2.1.7 Otros compuestos

Tabla 16. Otros compuestos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (+)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase	Subclase
88	4-hidroxihexadec-15-en-5,7-diin-2-ona	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	2M+K	531.2887	Acetileno	Diacetileno
89	montiporina E	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO	2M+ACN+Na	578.3705	Acetileno	
90	ácido montipórico D	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O, M+2Na-H, M+H	289.1826	Ácido carboxílico	

91	ácido (E,6R)-6,7-dimetilhexadec-7-enoico	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	M+2Na-H	327.2266	Ácido graso	
92	metil 2-[(2-oxotetradecanoilamino)metil]prop-2-enoato	C <sub>19</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>4</sub>	M+H, M+Na, M+H-H <sub>2</sub> O	340.2520	Amida grasa	
93	caissarona +	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O+	M+H-2H <sub>2</sub> O	159.0908	Aminopurina	
94	sinulólido F	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	M+H	285.1690	Ciclopentanona	Derivado
95	sinulólido G	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>	M+CH <sub>3</sub> OH+H	289.1704	Ciclopentanona	Derivado
96	(5R)-5-(hidroximetil)-5-metilfuran-2-ona	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	M+H-H <sub>2</sub> O	111.0444	Lactona	Furanona
97	metil 1,5-dimetilazuleno[6,7-b]furan-8-carboxilato	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	M+Na	277.0844	Linderazuleno	
98	kanaftaleno A	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	M+ACN+Na	428.2530	Naftaleno	Derivado
99	clavulazol B	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	M+ACN+Na	230.0925	Pirazina	
100	3-metil-L-eritrobiopterina	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	M+H	252.1058	Pterina	
101	3-metil-6-metilamino-2-metilimino-9h-purina	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub>	M+H	193.12357	Purina	
102	3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-ol	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	M+NH <sub>4</sub> , M+ACN+Na, M+H-H <sub>2</sub> O	194.12669	Triptamina	Serotonina

Tabla 17. Otros compuestos identificados en el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* mediante UHPLC-MS<sup>2</sup> ESI (-)

No.	Compuesto	Fórmula	Aductos	m/z	Clase
103	ácido paraminábico C	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	M-H <sub>2</sub> O-H	407.2603	Ácido carboxílico
104	metil(7Z,10R,11E,13E,16Z,19Z)-10-hidroxidocosa-7,11,13,16,19-pentaenoato	C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub>	M+Na-2H	381.2353	Ácido hidroxipolienoico

El diacetileno, 4-hidroxihexadec-15-en-5,7-diin-2-ona (**88**), fue aislado del extracto metanólico del coral escleractinio *Montipora* sp. Es un derivado de β-hidroxi acetona, similar a la montiporina J. El espectro obtenido por espectrometría de masas de bombardeo por átomos rápidos (FABMS) mostró un ion molecular a m/z 269 con el aducto [M + Na]<sup>+</sup>, correspondiente a la fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Na. El producto natural fue probado ante un pequeño panel de líneas celulares de cáncer humano que incluyó las líneas celulares de carcinoma humano de pulmón (A549), adenocarcinoma de ovario (SK-OV-3), melanoma humano (SK-MEL-2), glioblastoma humano (XF498) y cáncer colorrectal (HCT15) con los siguientes

valores de ED<sub>50</sub> de 6.20, 4.78, 3.85, 7.24 y 6.94 µg/m, respectivamente (Alam *et al.*, 2002).

El producto natural montiporina E (**89**) fue aislado del extracto metanólico de un espécimen de coral duro *Montipora* sp. Su fórmula molecular se estableció como C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO mediante los datos obtenidos con HREIMS y RMN. El ion molecular fue observado a una m/z de 257.1783. Este compuesto acetilénico posee una lactama de siete miembros y una entidad ciclohexenona. En una prueba de actividad citotóxica mostró actividad moderada contra un panel de líneas celulares de tumores sólidos humanos que incluye cáncer de pulmón (A549), de ovario (SK-OV-3), de piel (SK-MEL-2), de cerebro y espina dorsal (XF498) y de colon (HCT15) con valores de ED<sub>50</sub> mayores a 50 µg/mL en cada línea (Bae *et al.*, 2000).

También, de una especie del género *Montipora*, *M. digitata*, fue aislado el ácido montipórico D (**90**), un ácido carboxílico poliacetilénico. Mediante HRESIMS se estableció su fórmula molecular como C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, con un ion molecular a m/z 311.1596 para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>Na. Adicionalmente, se analizó su actividad antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Micrococcus luteus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Aspergillus niger* y *Mucor hiemalis*, mostrando actividad débil únicamente contra *B.subtilis* y *S. aureus*. También se probó su actividad antioxidante mediante el método del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH), dando como resultado una actividad inhibitoria débil del 35 % a una concentración de 1 mg/mL (Kodani *et al.*, 2013).

El ácido graso insaturado ácido (E,6R)-6,7-dimetilhexadec-7-enoico (**91**) fue aislado del extracto metanólico de un espécimen del coral de género *Sinularia*, recolectado en el arrecife de corales de la Isla Ishigaki, Okinawa, Japón. La fórmula molecular, C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>, se determinó mediante HRESIMS con el ion molecular a m/z 283.2633 y el aducto [M + H]<sup>+</sup> (Watanabe *et al.*, 2008).

A partir del extracto de diclorometano:metanol (1:1) del coral blando *Sinularia dissecta* se aisló la amida grasa con nombre IUPAC metil 2-[(2-oxotetradecanoilamino)metil]prop-2-enoato (**92**). La elucidación estructural de este compuesto se llevó a cabo mediante un análisis de RMN. Adicionalmente, el compuesto fue sometido a un ensayo de letalidad contra *Artemia salina*, en el cual mostro actividad leve con un valor de LC<sub>50</sub> de 175.14 ppm (Ramesh *et al.*, 1999).

La purina caissarona (**93**), fue aislada del extracto de acetona de la anémoma de mar *Bunodosoma caissarum*. Este producto marino tiene una alta actividad antagónica contra los receptores de adenosina del íleon de cobayo, dichos receptores estimulan la función intestinal (Cooper *et al.*, 1995).

Los compuestos derivados de ciclopentanona, los sinulólidos F (**94**) y G (**95**), fueron aislados de un extracto etanólico al 95 % del coral blando *Sinularia* sp recolectado en la Isla Dongluo, China (Yang *et al.*, 2014). Mediante espectrometría de masas con ionización por impacto electrónico (ESIMS), para el sinulólido F se observó el ion molecular con m/z igual a 283 con un aducto [M - H]<sup>-</sup>, mientras que en el presente estudio se observó el ion molecular con m/z igual a 285 con un aducto [M + H] y fórmula molecular C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>. Por otra parte, para el sinulólido G se observó el ion molecular con m/z igual a 279 con un aducto [M + Na]<sup>+</sup> y de manera similar, en la presente investigación, se observó el ion molecular a una m/z de 289 con el aducto [M+CH<sub>3</sub>OH+H], obteniéndose la fórmula molecular C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>.

La furanona, (5R)-5-(hidroximetil)-5-metilfuran-2-ona (**96**), se aisló del coral blando *Sinularia nanolobata*, Se determinó su fórmula molecular como C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> a partir del ion molecular a m/z 128 por medio de EIMS. Adicionalmente, se evaluó su actividad citotóxica frente a 6 líneas celulares de cáncer, incluyendo carcinoma epidermal oral humano (KB), carcinoma de hígado humano (Hepa59T/VGH), carcinoma pulmonar de células grandes (NCI-H661), carcinoma epitelial cervical (Hela), adenocarcinoma de colon humano (DLD-1) y meduloblastoma (Med). La

furanona sólo mostró actividad débil ante la línea celular NCI-H661, con un valor de ED<sub>50</sub> de 15.7 µg/mL (Ahmed *et al.*, 2004).

El metil 1,5-dimetilazuleno[6,7-b]furan-8-carboxilato (**97**) o 11-carbometoxilinderazuleno es un compuesto linderazuleno aislado a partir de un extracto etanólico de un espécimen de coral gorgonáceo *Paramuricea* sp. El análisis mediante HRFABMS sugirió la fórmula molecular C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> con un ion molecular a m/z 255.1033 y el aducto [M + H]<sup>+</sup>. Adicionalmente, se probó su actividad citotóxica *in vitro* contra las líneas celulares de leucemia murina (P388) y cáncer pancreático (PANC-1), el linderazuleno mostró una actividad citotóxica moderada con un valor de IC<sub>50</sub> de 2.7 y 18.7 µg/mL, respectivamente (Reddy *et al.*, 2005).

El derivado de naftaleno, kanaftaleno A (**98**), fue aislado a partir del extracto etanólico (95 %) del coral *Menella kanisa*. Mediante HRESIMS se estableció su fórmula molecular, C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, y su ion molecular a m/z 365.1956 para el aducto [M + H]<sup>+</sup>. Adicionalmente, el kanaftaleno A mostró una significativa actividad antiincrustante contra el asentamiento de la larva del percebe *Balanus amphitrite*, con valores de EC<sub>50</sub> y de LC<sub>50</sub> de 5.21 y 55.32 µg/mL, respectivamente (Yang *et al.*, 2018).

El derivado de pirazina, clavulazol B (**99**), fue aislado del coral blando *Calvularia viridis*, a partir de un extracto de diclorometano y metanol (1:1). Mediante EIMS, el compuesto mostró un pico molecular a m/z 166, en concordancia con la fórmula molecular C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Shen *et al.*, 2004).

La pteridina, 3-metil-L-eritrobiopterina (**100**), identificada en el extracto de *M. complanata*, fue aislada previamente a partir del extracto metanólico del antozoo *Astroides calycularis*. Dicho compuesto exhibió una actividad inhibidora de crecimiento de las células fibroblásticas de ratón (3T3) y de pollo (CEF) (Aiello *et al.*, 1987c).

La purina, 3-metil-6-metilamino-2-metilimino-9h-purina (**101**), fue aislada a partir del extracto de acetona de la anémone de mar *Sagartia troglodytes*. Con base en los datos de HRMS se determinó la fórmula molecular,  $C_8H_{12}N_6$ , con un ion molecular a  $m/z$  192.1114. El PNM resultó ser inactivo en el ensayo de letalidad contra *Artemia salina* (De Rosa *et al.*, 1987).

La amina biogénica 3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-ol (**102**) o serotonina es un neurotransmisor presente en casi todos los filos del reino animalia, incluyendo a los cnidarios. La serotonina está involucrada en una gran variedad de procesos celulares, tales como la regeneración tisular, la reproducción y el desarrollo embrionario y larvario (Turlejski, 1996). Una de sus principales funciones en los invertebrados es la regulación de la contracción muscular y la descarga del cnidocito (Westfall, 2004). En un estudio realizado por Mayorova y Kosevich en 2013, se detectó una red de procesos modulados por la serotonina en todo el cuerpo del hidroide *Cladonema radiatum* mediante el uso de anticuerpos anti-serotonina (Mayorova y Kosevicg, 2013).

El ácido carboxílico esteroideal, ácido paraminábico C (**103**), es un PNM aislado del extracto etanólico del coral *Paraminabea acronocephala*. Los análisis mediante HRESIMS y RMN  $^{13}C$  sugirieron la fórmula molecular  $C_{27}H_{38}O_4$ , con un ion molecular a  $m/z$  449.2666 para el aducto  $[M + Na]^+$ . Se estudio la actividad citotóxica del ácido paraminábico C contra líneas celulares de carcinoma de hígado (HepG2 y HepG3), carcinoma de mama (MCF-7 y MDA-MB-231) y carcinoma de pulmón (A-549), mostrando una potente toxicidad contra cada una de estas líneas con valores de  $IC_{50}$  de 2.83  $\mu g/mL$  para HepG2, 2.25  $\mu g/mL$  para MDA-MB-231, 2.23  $\mu g/mL$  para MCF-7 y 2.05  $\mu g/mL$  para A549. Adicionalmente, se investigó la actividad antiinflamatoria de este PNM, mediante la inhibición de las proteínas iNOS y COX-2 en macrófagos RAW264.7, dando como resultado una actividad antiinflamatoria moderada al reducir un 53.5 % los niveles de iNOS sin inducir citotoxicidad en los macrófagos, determinada con la expresión de  $\beta$ -actina como control interno (Chao *et al.*, 2013).

Mancini y colaboradores aislaron el ácido graso metil (7Z,10R,11E,13E,16Z,19Z)-10-hidroxicosa-7,11,13,16,19-pentaenoato (**104**) a partir del extracto etanólico del coral escleractinio *Madrepora oculata* recolectado en aguas profundas del Océano Índico. Se estableció su fórmula molecular como C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> mediante RMN (Mancini *et al.*, 1999).

El estudio de el extracto metanólico acuoso (70:30) de *M. complanata* dio como resultado la detección de metabolitos primarios y secundarios mediante UHPLC-MS<sup>2</sup>. Entre estos, se describieron 75 derivados terpenoides, incluyendo diterpenos, sesquiterpenos, esteroides y triterpenos. Entre las actividades farmacológicas que se les ha asociado a estos compuestos se encuentran: citotóxica, antifúngica, leishmanicida, antituberculosa y antiinflamatoria. También se detectaron e identificaron 4 aminoácidos, 3 esenciales y uno de tipo Micosporina. Por otra parte, se identificaron 3 macrólidos previamente descritos en especies de invertebrados marinos. Estos compuestos han mostrado una potente actividad citotóxica. De manera similar, se detectaron 2 alcaloides, aislados previamente en dos especies de corales, dichos alcaloides exhibieron fuerte actividad citotóxica contra líneas celulares de cáncer humano. También fue posible la detección de dos péptidos, uno de ellos descrito como un importante componente de los nematocistos y, el otro, reportado por primera vez en el metaboloma de un cnidario. Diversos compuestos con estructuras químicas particulares como ptiridinas, derivados de pirazinas, linderazulenos y ácidos grasos también fueron detectados en el extracto de *M. complanata*.

Los resultados derivados de este trabajo permitieron conocer, por primera vez, las moléculas (metabolitos secundarios) que el hidrocoral *Millepora complanata* sintetiza para poder enfrentar los retos que le representan las condiciones cambiantes de su medio ambiente, incluyendo los disturbios de origen antropogénico como el calentamiento global. Se espera que este conocimiento permitirá comprender mejor los mecanismos de supervivencia que los hidrocorales



han desarrollado, lo que contribuirá a generar estrategias de protección y preservación de estos importantes cnidarios constructores de arrecifes de coral.

## 9. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se realizó la construcción de una base de datos especializada para el análisis del extracto metanólico acuoso de *M. complanata*, en la que se incluyeron compuestos previamente identificados en organismos del *Phylum* Cnidaria, aminoácidos esenciales y aminoácidos tipo Micosporina, compuestos previamente identificados en organismos de la clase Hydrozoa y compuestos identificados por nuestro grupo de estudio mediante RMN.

El análisis del extracto metanólico acuoso de *M. complanata* dio como resultado la identificación de 104 compuestos previamente estudiados tanto en organismos del *Phylum* Cnidaria como en otros animales marinos, que incluyen tres aminoácidos esenciales y uno de tipo Micosporina, 75 compuestos terpénicos, que incluyen 23 sesquiterpenos, 29 diterpenos, un triterpeno y 22 esteroides, así como dos alcaloides, dos derivados acetilénicos, tres macrólidos, dos péptidos, dos derivados de ciclopentanona, dos ácidos carboxílicos, una lactona, una purina, una pterina, un derivado de pirazina, un linderazuleno, una amida grasa, un ácido graso, así como la amina biogénica, serotonina.

Los resultados derivados de este estudio constituyen el primer reporte de los principales metabolitos secundarios presentes en un organismo del género *Millepora*.

## 10. REFERENCIAS

**Abdelhafez**, O. H., Fahim, J. R., El Masri, R. R., Salem, M. A., Desoukey, S. Y., Ahmed, S., Abdelmohsen, U. R. (2021). Chemical and biological studies on the

soft coral *Nephthea* sp. RSC Advances, 11(38), 23654–23663.  
DOI:10.1039/d1ra03045k

**Ahmed**, A. F., Shiue, R.-T., Wang, G.-H., Dai, C.-F., Kuo, Y.-H., & Sheu, J.-H. (2003). Five novel norcembranoids from *Sinularia leptoclados* and *S. parva*. Tetrahedron, 59(37), 7337–7344. DOI:10.1016/s0040-4020(03)01138-4

**Ahmed**, A. F., Su, J.-H., Shiue, R.-T., Pan, X.-J., Dai, C.-F., Kuo, Y.-H., & Sheu, J.-H. (2004). New  $\beta$ -Caryophyllene-Derived Terpenoids from the Soft Coral *Sinularia nanolobata*. Journal of Natural Products, 67(4), 592–597. DOI:10.1021/np030286w

**Ahmed**, A. F., Tai, S.-H., Wen, Z.-H., Su, J.-H., Wu, Y.-C., Hu, W.-P., & Sheu, J.-H. (2008). A C-3 Methylated Isocembranoid and 10-Oxocembranoids from a Formosan Soft Coral *Sinularia grandilobata*. Journal of Natural Products, 71(6), 946–951. DOI:10.1021/np7007335

**Ahmed**, A. F., Wu, M.-H., Wu, Y.-C., Dai, C.-F., & Sheu, J.-H. (2006). Metabolites with Cytotoxic Activity from the Formosan Soft Coral *Cladiella Australis*. Journal of the Chinese Chemical Society, 53(2), 489–494. DOI:10.1002/jccs.200600064

**Ahond**, A., Chiaroni, A., Coll, J. C., Fourneron, J. D., Riche, C., Braekman, J. C., Dunstan, P. J. (1979). Studies of Australian Soft Corals. XVII. The Isolation and Properties of Lemnalactone, 7-EPI-Lemnalactone and their Derivatives. A Correction of Several Literature Assignments, Supported by X-Ray Diffraction. Bulletin Des Sociétés Chimiques Belges, 88(5), 313–324. DOI:10.1002/bscb.19790880507

**Aiello**, A., Fattorusso, E., Magno, S. (1987b). Isolation and Structure Elucidation of Two New Polyhydroxylated Stero Is from the Mediterranean Hydroid *Eudendrium glomeratum*. Journal of Natural Products, 50(2), 191–194. DOI:10.1021/np50050a011

**Aiello, A., Fattorusso, E., Magno, S., Mayol, L. (1987a).** Brominated  $\beta$ -carbolines from the marine hydroid *Aglaophenia pluma linnaeus*. *Tetrahedron*, 43(24), 5929–5932. DOI: 10.1016/s0040-4020(01)87798-x

**Aiello, A., Fattorusso, E., Magno, S., Misuraca, G., & Novellino, E. (1987c).** 2-Amino-6-[(1'R,2'S)-1',2'-dihydroxypropyl]-3-metil-pterin-4-one, a biologically active metabolite from the anthozoan *Astroides calycularis* Pallas. *Experientia*, 43(8), 950–952. DOI:10.1007/bf01951683

**Alam, N., Hong, J., Lee, C. O., Im, K. S., Son, B. W., Choi, J. S., Jung, J. H. (2001).** Montipyridine, a New Pyridinium Alkaloid from the Stony Coral *Montipora* Species. *Journal of Natural Products*, 64(7), 956–957. DOI:10.1021/np0100892

**Alam, N., Hong, J., Lee, C.-O., Choi, J. S., Im, K. S., & Jung, J. H. (2002).** Additional Cytotoxic Diacetylenes from the Stony Coral *Montipora* sp. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 50(5), 661–662. DOI:10.1248/cpb.50.661

**Alexander, E. (2019).** A Shocking Comparison: 5 Photos of The Great Barrier Reef 10 Years Ago & 5 Of It Today. The travel. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://www.thetravel.com/great-barrier-reef-10-years-ago-vs-now/>

**Alorfi, H. (2014).** Terpenoidal Metabolites Obtained from Saudi Red Sea Soft Coral *Sarcophyton* Sp. *Journal of King Abdulaziz University* 26(2), 37-48. DOI:10.4197/Sci.26-2.3

**Alqahtani, F. Y., Aleanizy, F. S., El Tahir, E., Alkahtani, H. M., & AlQuadeib, B. T. (2019).** Paclitaxel. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 205–238. DOI: 10.1016/bs.podrm.2018.11.001

**Anjaneyulu, A. S. R., Sagar, K. S., & Venugopal, M. J. R. V. (1995).** Terpenoid and steroid constituents of the Indian ocean soft coral *Sinularia maxima*. *Tetrahedron*, 51(40), 10997–11010. DOI:10.1016/0040-4020(95)00655-r

**Babonis**, L. S., Martindale, M. Q. (2014). Old Cell, New Trick? Cnidocytes as a Model for the Evolution of Novelty. *Integrative and Comparative Biology*, 54(4), 714–722. DOI:10.1093/icb/icu027.

**Bae**, B. H., Im, K. S., Choi, W. C., Hong, J., Lee, C.-O., Choi, J. S., ... Jung, J. H. (2000). New Acetylenic Compounds from the Stony Coral *Montipora* sp. *Journal of Natural Products*, 63(11), 1511–1514. DOI:10.1021/np0002076

**Banaszak**, A. T., Barba Santos, M. G., LaJeunesse, T. C., & Lesser, M. P. (2006). The distribution of mycosporine-like amino acids (MAAs) and the phylogenetic identity of symbiotic dinoflagellates in cnidarian hosts from the Mexican Caribbean. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 337(2), 131–146. DOI: 10.1016/j.jembe.2006.06.014

**Becerro**, M. A., Turon, X., Uriz, M. J. (1997). Multiple Functions for Secondary Metabolites in Encrusting Marine Invertebrates. *Journal of Chemical Ecology*, 23(6), 1527–1547. DOI:10.1023/b:joec.0000006420.04002.2e.

**Bianchini**, G., Lotti, T., Campolmi, P., Casigliani, R., Panconesi, E., (1988). Coral ulcer as a vasculitis. *International Journal of Dermatology*. 27, 506–507

**Bishara**, A., Yeffet, D., Sisso, M., Shmul, G., Schleyer, M., Benayahu, Y., Kashman, Y. (2008). Nardosinanol A–I and Lemnafricanol, Sesquiterpenes from Several Soft Corals *Lemnalia* sp., *Paralemnalia clavata*, *Lemnalia africana*, and *Rhytisma fulvum fulvum*†. *Journal of Natural Products*, 71(3), 375–380. DOI:10.1021/np070550b

**Blunt**, J. W., Carroll, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., Prinsep, M. R. (2018). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 35(1), 8–53. DOI:10.1039/c7np00052a

**Blunt**, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., Prinsep, M. R. (2012). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 29(2), 144–222. DOI:10.1039/c2np00090c

**Blunt**, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., Prinsep, M. R. (2013). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 30(2), 237–323. DOI:10.1039/c2np20112g

**Blunt**, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., Prinsep, M. R. (2014). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 31(2), 160. DOI:10.1039/c3np70117d

**Blunt**, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., Prinsep, M. R. (2015). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 32(2), 116–211. DOI:10.1039/c4np00144c

**Blunt**, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., Prinsep, M. R. (2016). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 33(3), 382–431. DOI:10.1039/c5np00156k

**Blunt**, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., Prinsep, M. R. (2017). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 34(3), 235–294. DOI:10.1039/c6np00124f

**Boilard**, A., Dubé, C. E., Gruet, C., Mercière, A., Hernandez-Agreda, A., Derome, N. (2020). Defining Coral Bleaching as a Microbial Dysbiosis within the Coral Holobiont. *Microorganisms*, 8(11), 1682. DOI:10.3390/microorganisms8111682

**Bouillon**, J. & **Boero**, G., (2000). The Hydrozoa: a new classification in the light of old knowledge. *Thalassia Salentina*, 24, 3–296. DOI: 10.1285/i15910725v24p3

**Bowden** B.F., Coll J.C., Engelhardt L.M., Tapiolas D.M., White A.H. (1986). Studies of Australian soft corals. XXXVI\* The isolation and structure determination

of 11 calmenene-based sesquiterpenes from *Lemnalia cervicornis* (Coelenterata, Octocorallia, Alcyonacea) Australian Journal of Chemistry. 39. 103–121. DOI: 10.1071/CH9860103

**Brandl**, S. J., Goatley, C. H. R., Bellwood, D. R., Tornabene, L. (2018). The hidden half: ecology and evolution of cryptobenthic fishes on coral reefs. Biological Reviews. Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society, 93 (4), 1846-1873. DOI:10.1111/brv.12423

**Carbone**, M., Núñez-Pons, L., Castelluccio, F., Avila, C., & Gavagnin, M. (2009). Illudalane Sesquiterpenoids of the Alcyopterosin Series from the Antarctic Marine Soft Coral *Alcyonium grandis*. Journal of Natural Products, 72(7), 1357–1360. DOI:10.1021/np900162t

**Cardoso-Martínez**, F., de la Rosa, J. M., Díaz-Marrero, A. R., Darias, J., D’Croz, L., Jiménez-Antón, M. D., Cueto, M. (2016). Oxysterols from an octocoral of the genus *Gorgonia* from the eastern Pacific of Panama. RSC Advances, 6(45), 38579–38591. DOI:10.1039/c6ra04521a

**Carroll**, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., Prinsep, M. R. (2019). Marine natural products. Natural Product Reports, 36, 122-173. DOI:10.1039/c8np00092a

**Carroll**, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., Prinsep, M. R. (2020). Marine natural products. Natural Product Reports, 37, 175-223. DOI:10.1039/c9np00069k.

**Carroll**, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., Prinsep, M. R. (2021). Marine natural products. Natural Product Reports, 38(2), 362-413. DOI:10.1039/d0np00089b

**Chang**, C.-H., Wen, Z.-H., Wang, S.-K., & Duh, C.-Y. (2008). Capnellenes from the Formosan Soft Coral *Capnella imbricata*. *Journal of Natural Products*, 71(4), 619–621. DOI:10.1021/np0706116

**Chang**, E. S., Neuhof, M., Rubinstein, N. D., Diamant, A., Philippe, H., Huchon, D., Cartwright, P. (2015). Genomic insights into the evolutionary origin of Myxozoa within Cnidaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(48), 14912–14917. DOI:10.1073/pnas.1511468112

**Chao**, C.-H., Huang, L.-F., Yang, Y.-L., Su, J.-H., Wang, G.-H., Chiang, M. Y., ... Sheu, J.-H. (2005). Polyoxygenated Steroids from the Gorgonian *Isis hippuris*. *Journal of Natural Products*, 68(6), 880–885. DOI:10.1021/np050033y

**Chao**, C.-H., Wu, Y.-C., Wen, Z.-H., & Sheu, J.-H. (2013). Steroidal Carboxylic Acids from Soft Coral *Paraminabea acronocephala*. *Marine Drugs*, 11(12), 136–145. <https://DOI.org/10.3390/md11010136>

**Chen**, B.-W., Chang, S.-M., Huang, C.-Y., Chao, C.-H., Su, J.-H., Wen, Z.-H., ... Sheu, J.-H. (2010). Hirsutalinas A–H, Eunicellin-Based Diterpenoids from the Soft Coral *Cladiella hirsuta*. *Journal of Natural Products*, 73(11), 1785–1791. DOI:10.1021/np100401f

**Chen**, B.-W., Chang, S.-M., Huang, C.-Y., Su, J.-H., Wen, Z.-H., Wu, Y.-C., & Sheu, J.-H. (2011). Hirsutosterols A–G, polyoxygenated steroids from a Formosan soft coral *Cladiella hirsuta*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9(9), 3272. DOI:10.1039/c1ob05106g

**Chen**, S.-H., Guo, Y.-W., Huang, H., & Cimino, G. (2008). Six New Cembranolides from the Hainan Soft Coral *Lobophytum* sp. *Helvetica Chimica Acta*, 91(5), 873–880. DOI:10.1002/hlca.200890091

**Cheng**, S. Y., Huang, K. J., Wang, S. K., Wen, Z. H., Hsu, C. H., Dai, C. F., Duh, C. Y. (2009). New Terpenoids from the Soft Corals *Sinularia capillosa* and *Nephthea chabroli*. *Organic Letters*, 11(21), 4830–4833. DOI:10.1021/ol901864d

**Cheng**, S.-Y., Huang, K.-J., Wang, S.-K., Wen, Z.-H., Chen, P.-W., & Duh, C.-Y. (2010). Antiviral and Anti-inflammatory Metabolites from the Soft Coral *Sinularia capillosa*. *Journal of Natural Products*, 73(4), 771–775. DOI:10.1021/np9008078

**Cheng**, S.-Y., Shih, N.-L., Hou, K.-Y., Ger, M.-J., Yang, C.-N., Wang, S.-K., & Duh, C.-Y. (2014). Kelsoenethiol and dikelsoenyl ether, two unique kelsoane-type sesquiterpenes, from the Formosan soft coral *Nephthea erecta*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(2), 473–475. DOI:10.1016/j.bmcl.2013.12.037

**Cheng**, S.-Y., Wen, Z.-H., Wang, S.-K., Chiang, M. Y., El-Gamal, A. A. H., Dai, C.-F., & Duh, C.-Y. (2009). Revision of the Absolute Configuration at C(23) of Lanostanoids and Isolation of Secondary Metabolites from Formosan Soft Coral *Nephthea erecta*. *Chemistry & Biodiversity*, 6(1), 86–95. DOI:10.1002/cbdv.200800015

**Cheng**, Y.-B., Chen, C.-Y., Kuo, Y.-H., & Shen, Y.-C. (2009). New Nitrogen-Containing Sesquiterpenoids from the Taiwanese Soft Coral *Cespitularia taeniata* May. *Chemistry & Biodiversity*, 6(8), 1266–1272. DOI:10.1002/cbdv.200800195

**Choudhary**, A., Naughton, L., Montánchez, I., Dobson, A., & Rai, D. (2017). Current Status and Future Prospects of Marine Natural Products (MNPs) as Antimicrobials. *Marine Drugs*, 15(9), 272 DOI:0.3390/md15090272

**Cooper**, R.A.; de Freitas, J.; Porreca, F.; Eisenhour, C.M.; Lukas, R.; Huxtable, R.J. (1995). The sea anemone purine, caissarone: Adenosine receptor antagonism. *Toxicon*, 33, 1025–1031

**Corley**, D. G., Herb, R., Moore, R. E., Scheuer, P. J., & Paul, V. J. (1988). Laulimalides. New potent cytotoxic macrolides from a marine sponge and a



nudibranch predator. *The Journal of Organic Chemistry*, 53(15), 3644–3646. DOI:10.1021/jo00250a053

**D'Ambra, I. & Lauritano, C. (2020).** A Review of Toxins from Cnidaria. *Marine Drugs*, 18(10), 507. DOI:10.3390/md18100507

**D'Ambrosio, M., Guerriero, A., & Pietra, F. (1987).** Sarcodictyin A and Sarcodictyin B, Novel Diterpenoidic Alcohols Esterified by (E)-N(1)-Metilurocanic Acid. Isolation from the Mediterranean Stolonifer *Sarcodictyon roseum*. *Helvetica Chimica Acta*, 70(8), 2019–2027. DOI:10.1002/hlca.19870700807

**D'Ambrosio, M., Guerriero, A., & Pietra, F. (1988).** Isolation from the Mediterranean Stolonifer Coral *Sarcodictyon roseum* of Sarcodictyin C, D, E, and F, novel diterpenoidic alcohols esterified by (E)- or (Z)-N(1)-metilurocanic acid. Failure of the carbon-skeleton type as a classification criterion. *Helvetica Chimica Acta*, 71(5), 964–976. DOI:10.1002/hlca.19880710504

**Daly, M., Brugler, M. R., Cartwright, P., Collins, A. G., Dawson, M. N., Fautin, D. G., Stake, J. L. (2007).** The *Phylum* Cnidaria: A review of phylogenetic patterns and diversity 300 years after Linnaeus. *Zootaxa*, 1668(1), 127–182. DOI:10.11646/zootaxa.1668.1.11

**De Rosa, S., de Stefano, S., Puliti, R., Mattia, C. A., & Mazzarella, L. (1987).** Isolation and X-ray Crystal Structure of a Derivative of 2,6-Diaminopurine from a Sea Anemone. *Journal of Natural Products*, 50(5), 876–880. DOI:10.1021/np50053a017

**Dewick, P. M. (2009).** *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. Ingleterra: John Wiley & Sons, 167-282

**Di Camillo, C. G., Bavestrello, G., Cerrano, C., Gravili, C., Piraino, S., Puce, S., Boero, F. (2017).** Hydroids (Cnidaria, Hydrozoa): A Neglected Component of

Animal Forests. Marine Animal Forests, 397–427. DOI:10.1007/978-3-319-21012-4\_11

**Dubé, C.E., Bourmaud, C.A.F., Mercière, A., Planes, S., Boissin, E. (2020).** Ecology, Biology and Genetics of *Millepora* Hydrocorals on Coral Reefs. Invertebrates - Ecophysiology and Management, 1-36. DOI:10.5772/intechopen.89103

**Duh, C.-Y., Wang, S.-K., & Weng, Y.-L. (2000).** Brassicoleno, a novel cytotoxic diterpenoid from the Formosan soft coral *Nephthea brassica*. Tetrahedron Letters, 41(9), 1401–1403. DOI:10.1016/s0040-4039(99)02302-3

**Dunlap, W. C., & Chalker, B. E. (1986).** Identification and quantitation of near-UV absorbing compounds (S-320) in a hermatypic scleractinian. Coral Reefs, 5(3), 155–159. DOI:10.1007/bf00298182

**Duque, C., Puyana, M., Castellanos, L., Arias, A., Correa, H., Osorno, O., Fujimoto, Y. (2006).** Further studies on the constituents of the gorgonian octocoral *Pseudopterogorgia elisabethae* collected in San Andrés and Providencia islands, Colombian Caribbean: isolation of a putative biosynthetic intermediate leading to erogorgiaene. Tetrahedron, 62(17), 4205–4213. DOI:10.1016/j.tet.2006.02.032

**El-Gamal, A. A. H., Chiu, E.-P., Li, C.-H., Cheng, S.-Y., Dai, C.-F., & Duh, C.-Y. (2005).** Sesquiterpenoids and Norsesquiterpenoids from the Formosan Soft Coral *Lemnalia laevis*. Journal of Natural Products, 68(12), 1749–1753. DOI:10.1021/np050326r

**El-Gamal, A. A. H., Wang, S.-K., Dai, C.-F., & Duh, C.-Y. (2004).** New Nardosinanes and 19-Oxygenated Ergosterols from the Soft Coral *Nephthea armata* Collected in Taiwan. Journal of Natural Products, 67(9), 1455–1458. DOI:10.1021/np0400858

**Elissawy**, A., El-Shazly, M., Ebada, S., Singab, A., & Proksch, P. (2015). Bioactive Terpenes from Marine-Derived Fungi. *Marine Drugs*, 13(4), 1966–1992. DOI: 10.3390/md13041966

**Ermolenko**, E. V., Imbs, A. B., Glorizova, T. A., Poroikov, V. V., Sikorskaya, T. V., & Dembitsky, V. M. (2020). Chemical Diversity of Soft Coral Steroids and Their Pharmacological Activities. *Marine Drugs*, 18(12), 613. DOI: 10.3390/md18120613

**Fang**, H.-Y., Liaw, C.-C., Chao, C.-H., Wen, Z.-H., Wu, Y.-C., Hsu, C.-H., ... Sheu, J.-H. (2012). Bioactive pregnane-type steroids from the soft coral *Scleronephthya gracillimum*. *Tetrahedron*, 68(47), 9694–9700. DOI:10.1016/j.tet.2012.09.060

**Fattorusso**, E., Romano, A., Tagliatela-Scafati, O., Achmad, M. J., Bavestrello, G., & Cerrano, C. (2008). Xenimanadins A–D, a family of xenicane diterpenoids from the Indonesian soft coral *Xenia* sp. *Tetrahedron*, 64(14), 3141–3146. DOI:10.1016/j.tet.2008.01.120

**Faulkner**, J. (2001). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 19(1), 1–48. DOI:10.1039/b009029h

**Feller**, M., Rudi, A., Berer, N., Goldberg, I., Stein, Z., Benayahu, Y., Kashman, Y. (2004). Isoprenoids of the Soft Coral *Sarcophyton glaucum*: Nyalolide, a New Biscembranoid, and Other Terpenoids†. *Journal of Natural Products*, 67(8), 1303–1308. DOI:10.1021/np040002n

**Fitzgerald**, L. M., & Szmant, A. M. (1997). Biosynthesis of “essential” amino acids by scleractinian corals. *Biochemical Journal*, 322(1), 213–221. DOI:10.1042/bj3220213

**Fox**, J.W. & **Serrano**, S.M.T. (2005). Structural considerations of the snake venom metalloproteinases, key members of the M12 reprolysin family of metalloproteinases. *Toxicon*, 45, 969–985. DOI: 10.1016/j.toxicon.2005.02.012

**García-Arredondo**, A., Rojas, A., Iglesias-Prieto, R., Zepeda-Rodriguez, A., Palma-Tirado, L. (2012). Structure of nematocysts isolated from the fire corals *Millepora alcicornis* and *Millepora complanata* (Cnidaria: Hydrozoa). *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 18(1), 109–115. DOI:10.1590/s1678-91992012000100014

**García-Arredondo**, A., Rojas-Molina, A., Bah, M., Ibarra-Alvarado, C., Gallegos-Corona, M. A., García-Servín, M. (2015). Systemic toxic effects induced by the aqueous extract of the fire coral *Millepora complanata* and partial purification of thermostable neurotoxins with lethal effects in mice. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 169, 55–64. DOI:10.1016/j.cbpc.2014.12.004

**Gasca**, R. & **Loman-Ramos**, L. (2014). Biodiversidad de Medusozoa (Cubozoa, Scyphozoa e Hydrozoa) en México. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 85 (Supl. ene), S154-S163. DOI: 10.7550/rmb.32513

**Georgantea**, P., Ioannou, E., Evain-Bana, E., Bagrel, D., Martinet, N., Vagias, C., & Roussis, V. (2016). Sesquiterpenes with inhibitory activity against CDC25 phosphatases from the soft coral *Pseudopterogorgia rigida*. *Tetrahedron*, 72(23), 3262–3269. DOI:10.1016/j.tet.2016.04.059

**Greenland**, G., & **Bowden**, B. (1994). Cembranoid Diterpenes Related to Sarcophytol A From the Soft Coral *Sarcophyton trocheliophorum* (Alcyonacea). *Australian Journal of Chemistry*, 47(11), 2013. DOI:10.1071/ch9942013

**Guerriero**, A., D'Ambrosio, M., Zibrowius, H., & Pietra, F. (1996). Novel Cholic-Acid-Type Sterones of *Deltocyathus magnificus*, a deep-water scleractinian coral from the Loyalty Islands, SW Pacific. *Helvetica Chimica Acta*, 79(4), 982–988. DOI:10.1002/hlca.19960790406

**Guillen**, P. O., Jaramillo, K. B., Genta-Jouve, G., & Thomas, O. P. (2019). Marine natural products from zoantharians: bioactivity, biosynthesis, systematics, and ecological roles. *Natural Product Reports*. DOI:10.1039/c9np00043g

**Gupta**, P., Sharma, U., Schulz, T. C., Sherrer, E. S., McLean, A. B., Robins, A. J., & West, L. M. (2011). Bioactive Diterpenoid Containing a Reversible “Spring-Loaded” (E,Z)-Dieneone Michael Acceptor. *Organic Letters*, 13(15), 3920–3923. DOI:10.1021/ol201443k

**Handayani**, D., Edrada, R. A., Proksch, P., Wray, V., Witte, L., van Ofwegen, L., & Kunzmann, A. (1997). New Oxygenated Sesquiterpenes from the Indonesian Soft Coral *Nephthea chabrolii*. *Journal of Natural Products*, 60(7), 716–718. DOI:10.1021/np960699f

**Hashimoto**, Y. (1979). Marine toxins and other bioactive marine metabolites. Japan Scientific Societies Press, 1-115

**Hegazy**, M. E. F., Su, J.-H., Sung, P.-J., & Sheu, J.-H. (2011). Cembranoids with 3,14-Ether Linkage and a Secocembrane with Bistetrahydrofuran from the Dongsha Atoll Soft Coral *Lobophytum* sp. *Marine Drugs*, 9(7), 1243–1253. DOI: 10.3390/md9071243

**Hegazy**, M.-E. F., Mohamed, T. A., Elshamy, A. I., Hassanien, A. A., Abdel-Azim, N. S., Shreadah, M. A., Paré, P. W. (2015). A new steroid from the Red Sea soft coral *Lobophytum lobophytum*. *Natural Product Research*, 30(3), 340–344. DOI:10.1080/14786419.2015.1046871

**Hernández-Elizárraga**, V. H., Olguín-López, N., Hernández-Matehuala, R., Ocharán-Mercado, A., Cruz-Hernández, A., Guevara-González, R. G., Rojas-Molina, A. (2019). Comparative Analysis of the Soluble Proteome and the Cytolytic Activity of Unbleached and Bleached *Millepora complanata* (“Fire Coral”) from the Mexican Caribbean. *Marine Drugs*, 17(7), 393. DOI:10.3390/md17070393

**Hernández-Elizárraga**, V. H., Olgúin-López, N., Hernández-Matehuala, R., Caballero-Pérez, J., Ibarra-Alvarado, C., Rojas-Molina, A. (2021). Comprehensive Metatranscriptome Analysis of the Reef-Building Holobiont *Millepora complanata*. *Frontiers in Marine Science*, 8. DOI:10.3389/fmars.2021.566913

**Hernández-Matehuala**, R., Rojas-Molina, A., Vuelvas-Solórzano, A. A., Garcia-Arredondo, A., Alvarado, C. I., Olgúin-López, N., Aguilar, M. (2015). Cytolytic and systemic toxic effects induced by the aqueous extract of the fire coral *Millepora alcicornis* collected in the Mexican Caribbean and detection of two types of cytotoxins. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 21(1). DOI:10.1186/s40409-015-0035-6

**Herrera**, M., Klein, S.G., Schmidt-Roach, S. (2020). Unfamiliar partnerships limit cnidarian holobiont acclimation to warming. *Global Change Biology*, 26: 5539-5553. DOI: 10.1111/gcb.15263

**Higgs**, M. D., & Faulkner, D. J. (1977). 5 $\alpha$ -pregna-1, 20-dien-3-one and related compounds from a soft coral. *Steroids*, 30(3), 379–388. DOI:10.1016/0039-128x(77)90028-9

**Hoegh-Guldberg**, O., Kennedy, E. V., Beyer, H. L., McClennen, C., Possingham, H. P. (2018). Securing a Long-term Future for Coral Reefs. *Trends in ecology & evolution*, 33(12), 936–944. DOI: 10.1016/j.tree.2018.09.006

**Hood**, K. A., Bäckström, B. T., West, L. M., Northcote, P. T., Berridge, M. V., & Miller, J. H. (2001b). The novel cytotoxic sponge metabolite peloruside A, structurally similar to bryostatin-1, has unique bioactivity independent of protein kinase C. *Anti-cancer drug design*, 16(2-3), 155–166

**Hood**, K. A., West, L. M., Northcote, P. T., Berridge, M. V., & Miller, J. H. (2001a). Apoptosis, 6(3), 207–219. DOI:10.1023/a:1011340827558

**Hood**, K. A., West, L. M., Rouwé, B., Northcote, P. T., Berridge, M. V., Wakefield, S. J., & Miller, J. H. (2002). Peloruside A, a novel antimitotic agent with paclitaxel-like microtubule-stabilizing activity. *Cancer research*, 62(12), 3356–3360

**Hoshino**, A., Mitome, H., Tamai, S., Takiyama, H., & Miyaoka, H. (2005). 8,17-Epoxybriarane Diterpenoids, Briaranolides A–J, from an Okinawan Gorgonian *Briareum* sp. *Journal of Natural Products*, 68(9), 1328–1335. DOI:10.1021/np058037q

**Houghton**, J. (2005). Global warming. *Reports on Progress in Physics*, 68(6), 1343–1403. DOI:10.1088/0034-4885/68/6/r02

**Huang**, C.-Y., Chang, C.-W., Tseng, Y.-J., Lee, J., Sung, P.-J., Su, J.-H., Hwang, T.-L., Dai, C.-F., Wang, H.-C., & Sheu, J.-H. (2016). Bioactive Steroids from the Formosan Soft Coral *Umbellulifera petasites*. *Marine Drugs*, 14(10), 180. DOI: 10.3390/md14100180

**Huang**, C.-Y., Tseng, Y.-J., Chokkalingam, U., Hwang, T.-L., Hsu, C.-H., Dai, C.-F., Sheu, J.-H. (2016). Bioactive Isoprenoid-Derived Natural Products from a Dongsha Atoll Soft Coral *Sinularia erecta*. *Journal of Natural Products*, 79(5), 1339–1346. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01142

**Huang**, H.-C., Chao, C.-H., Su, J.-H., Hsu, C.-H., Chen, S.-P., Kuo, Y.-H., & Sheu, J.-H. (2007). Neolemnane-Type Sesquiterpenoids from a Formosan Soft Coral *Paralemnalia thyrsoides*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 55(6), 876–880. DOI:10.1248/cpb.55.876

**Huang**, X., Deng, Z., Zhu, X., van Ofwegen, L., Proksch, P., & Lin, W. (2006). Krempenes A–D: A Series of Unprecedented Pregnane-Type Steroids from the Marine Soft Coral *Cladiella krempfii*. *Helvetica Chimica Acta*, 89(9), 2020–2026. DOI:10.1002/hlca.200690192

**Ibarra-Alvarado**, C., García, J.A., Aguilar, M.B., Rojas, A., Falcón, A., Heimer de la Cotera, E.P., (2007). Biochemical and pharmacological characterizations obtained from the fire coral *Millepora complanata*. *Comparative Biochemistry and Physiology*, C 146, 511–518. DOI:10.1016/j.cbpc.2007.06.002

**Iken**, K. B., & Baker, B. J. (2003). Ainigmaptilones, Sesquiterpenes from the Antarctic Gorgonian Coral *Ainigmaptilon antarcticus*. *Journal of Natural Products*, 66(6), 888–890. DOI:10.1021/np030051k

**IPCC, 2018**: Resumen para responsables de políticas. En: Calentamiento global de 1,5 °C, Informe especial del IPCC sobre los impactos del calentamiento global de 1,5 °C con respecto a los niveles preindustriales y las trayectorias correspondientes que deberían seguir las emisiones mundiales de gases de efecto invernadero, en el contexto del reforzamiento de la respuesta mundial a la amenaza del cambio climático, el desarrollo sostenible y los esfuerzos por erradicar la pobreza [Masson-Delmotte V., P. Zhai, H.-O. Pörtner, D. Roberts, J. Skea, P.R. Shukla, A. Pirani, W. Moufouma-Okia, C. Péan, R. Pidcock, S. Connors, J.B.R. Matthews, Y. Chen, X. Zhou, M.I. Gomis, E. Lonnoy, T. Maycock, M. Tignor, T. Waterfield (eds.)]

**Jankowski**, T., Anokhin, B. (2019). *Phylum Cnidaria*. Thorp and Covich's *Freshwater Invertebrates*, 93–111. DOI:10.1016/b978-0-12-385024-9.00004-6

**Jia**, R., Guo, Y.-W., Mollo, E., Gavagnin, M., & Cimino, G. (2006). Sarcophytonolides E–H, Cembranolides from the Hainan Soft Coral *Sarcophyton latum*. *Journal of Natural Products*, 69(5), 819–822. DOI:10.1021/np050477u

**Jiang**, C. S., Ru, T., Huan, X. J., Miao, Z. H., & Guo, Y. W. (2019). New cytotoxic ergostane-type sterols from the Chinese soft coral *Sinularia* sp. *Steroids*, 149, 108425. DOI: 10.1016/j.steroids.2019.108425



**Joseph-Nathan**, P., Burgueño-Tapia, E., & Santillan, R. L. (1993). Further BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O-catalyzed Cycloadditions of Sesquiterpenic p-Benzoquinones. *Journal of Natural Products*, 56(10), 1758–1765. DOI:10.1021/np50100a015

**Julian**, P. L., Meyer, E. W., & Printy, H. C. (1948). Sterols. IV.  $\Delta$ <sup>20</sup>-Pregnenes from bisnor-Steroid Acids. *Journal of the American Chemical Society*, 70(3), 887–892. DOI:10.1021/ja01183a001

**Kamel**, H. N., Ding, Y., Li, X.-C., Ferreira, D., Fronczek, F. R., & Slattery, M. (2009). Beyond Polymaxenolide: Cembrane-Africanane Terpenoids from the Hybrid Soft Coral *Sinularia máxima* × *S. polydactyla*. *Journal of Natural Products*, 72(5), 900–905. DOI:10.1021/np900040w

**Kass-Simon**, G., Scappaticci, Jr., A. A. (2002). The behavioral and developmental physiology of nematocysts. *Canadian Journal of Zoology*, 80(10), 1772–1794. DOI:10.1139/z02-135

**Kate**, A. S., Aubry, I., Tremblay, M. L., & Kerr, R. G. (2008). Lipidyl Pseudopteranes A–F: Isolation, Biomimetic Synthesis, and PTP1B Inhibitory Activity of a New Class of Pseudoteranoids from the Gorgonian *Pseudopterogorgia acerosa*. *Journal of Natural Products*, 71(12), 1977–1982. DOI:10.1021/np800544b

**Kirk**, N. L., Weis, V. M. (2016). C.J. Hurst (ed.), Animal–Symbiodinium Symbioses: Foundations of Coral Reef Ecosystems. The Mechanistic Benefits of Microbial Symbionts, *Advances in Environmental Microbiology 2*. Springer International Publishing, 10, 269–294. DOI:10.1007/978-3-319-28068-4\_10

**Kittakoop**, P., Suttisri, R., Chaichantipyuth, C., Vethchagarun, S., & Suwanborirux, K. (1999). Norpregnane Glycosides from a Thai Soft Coral, *Scleronephthya pallida*. *Journal of Natural Products*, 62(2), 318–320. DOI:10.1021/np980273w

**Kobayashi, M., & Osabe, K. (1989).** Marine terpenes and terpenoids. VII. Minor cembranoid derivatives, structurally related to the potent anti-tumor-promoter sarcophitol A, from the soft coral *Sarcophyton glaucum*. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, 37(3), 631–636. DOI:10.1248/cpb.37.631

**Kobayashi, M., Kondo, K., Osabe, K., & Mitsuhashi, H. (1988).** Marine terpenes and terpenoids. V. Oxidation of sarcophitol A, a potent anti-tumor-promoter from the soft coral *Sarcophyton glaucum*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 36(7), 2331–2341. DOI:10.1248/cpb.36.2331

**Kodani, S., Sato, K., Higuchi, T., Casareto, B. E., & Suzuki, Y. (2013).** Montiporic acid D, a new polyacetylene carboxylic acid from scleractinian coral *Montipora digitata*. *Natural Product Research*, 27(20), 1859–1862. DOI:10.1080/14786419.2013.768992

**Kropp, L. M., Parsley, C. B., Burnett, O. L. (2018).** *Millepora* species (Fire Coral) Sting: A Case Report and Review of Recommended Management. *Wilderness & Environmental Medicine*. 29(4), 521–526. DOI:10.1016/j.wem.2018.06.012

**Kuo, C.-Y., Juan, Y.-S., Lu, M.-C., Chiang, M., Dai, C.-F., Wu, Y.-C., & Sung, P.-J. (2014).** Pregnane-Type Steroids from the Formosan Soft Coral *Scleronephthya flexilis*. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(6), 10136–10149. DOI: 10.3390/ijms150610136

**Laguionie-Marchais, C., Allcock, A. L., Baker, B. J., Conneely, E.-A., Dietrick, S. G., Kearns, F., McKeever, K., Young, R. M., Sierra, C. A., Soldatou, S., Woodcock, H. L., & Johnson, M. P. (2021).** Not Drug-like, but Like Drugs: Cnidaria Natural Products. *Marine Drugs*, 20(1), 42. DOI: 10.3390/md20010042

**Lai, D., Yu, S., van Ofwegen, L., Totzke, F., Proksch, P., & Lin, W. (2011).** 9,10-Secosteroids, protein kinase inhibitors from the Chinese gorgonian *Astrogorgia* sp.

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19(22), 6873–6880.  
DOI:10.1016/j.bmc.2011.09.028

**Lai, K.-H., Fan, Y.-C., Peng, B.-R., Wen, Z.-H., & Chung, H.-M. (2023).** Capnellenes from *Capnella imbricata*: Deciphering Their Anti-Inflammatory-Associated Chemical Features. *Pharmaceuticals*, 16(7), 916. MDPI AG. Retrieved from DOI: 10.3390/ph16070916

**Le Bideau, F., Kousara, M., Chen, L., Wei, L., & Dumas, F. (2017).** Tricyclic Sesquiterpenes from Marine Origin. *Chemical Reviews*, 117(9), 6110–6159. DOI:10.1021/acs.chemrev.6b00502

**Leal, M. C., Madeira, C., Brandão, C. A., Puga, J., & Calado, R. (2012).** Bioprospecting of Marine Invertebrates for New Natural Products — A Chemical and Zoogeographical Perspective. *Molecules*, 17(8), 9842–9854. <https://doi.org/10.3390/molecules17089842>

**Leclère, L. & Röttinger, E. (2017).** Diversity of Cnidarian Muscles: Function, Anatomy, Development and Regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 4. DOI:10.3389/fcell.2016.00157.

**Lee, Y.-S., Duh, T.-H., Siao, S.-S., Chang, R.-C., Wang, S.-K., & Duh, C.-Y. (2017).** New Cytotoxic Terpenoids from Soft Corals *Nephthea chabroli* and *Paralemnalia thyrsoides*. *Marine Drugs*, 15(12), 392. DOI: 10.3390/md15120392

**Lewis, J. B. (2006).** Biology and Ecology of the Hydrocoral *Millepora* on Coral Reefs. *Advances in Marine Biology*, 1–55. DOI:10.1016/s0065-2881(05)50001-4

**Lewis, M. (2012).** Fluorescent proteins and chromoproteins in *Phylum: Cnidaria*. *The Plymouth Student Scientist*, 5(2), 544-557

**Li, G., Zhang, Y., Deng, Z., van Ofwegen, L., Proksch, P., & Lin, W. (2005).** Cytotoxic Cembranoid Diterpenes from a Soft Coral *Sinularia gibberosa*. *Journal of Natural Products*, 68(5), 649–652. DOI:10.1021/np040197z

**Li, P., Liu, X., Zhu, H., Tang, X., Shi, X., Liu, Y., & Li, G. (2017).** Unusual Inner-Salt Guaiazulene Alkaloids and bis-Sesquiterpene from the South China Sea Gorgonian *Muriceides collaris*. *Scientific Reports*, 7(1). DOI:10.1038/s41598-017-08100-z

**Liaw, C.C., Shen, Y.C., Lin, Y.S., Hwang, T.L., Kuo, Y.H., & Khalil, A.T. (2008).** Frajunolides E–K, Briarane Diterpenes from *Junceella fragilis*. *Journal of Natural Products*, 71(9), 1551–1556. DOI:10.1021/np800126f

**Lindquist, N. (2002).** Tridentatols D-H, nematocyst metabolites and precursors of the activated chemical defense in the marine hydroid *Tridentata marginata* (Kirchenpauer 1864). *Journal of Natural Products*, 65(5), 681–684. DOI:10.1021/np010339e

**Lindquist, N., Lobkovsky, E., & Clardy, J. (1996).** Tridentatols A-C, novel natural products of the marine hydroid *Tridentata marginata*. *Tetrahedron Letters*, 37(51), 9131–9134. DOI:10.1016/s0040-4039(96)02157-0

**Lindquist, N., Shigematsu, N., Pannell, L. (2000).** Corydendramines A and B, Defensive Natural Products of the Marine Hydroid *Corydendrium parasiticum*. *Journal of Natural Products*, 63(9), 1290–1291. DOI:10.1021/np000050h

**Lu, Y., Li, P.-J., Hung, W.-Y., Su, J.-H., Wen, Z.-H., Hsu, C.-H., Sheu, J.-H. (2011).** Nardosinane Sesquiterpenoids from the Formosan Soft Coral *Lemnalia flava*. *Journal of Natural Products*, 74(2), 169–174. DOI:10.1021/np100541a

**MacKnight, N. J., Cobleigh, K., Lasseigne, D., Chaves-Fonnegra, A., Gutting, A., Dimos, B., Brandt, M. (2021).** Microbial dysbiosis reflects disease resistance in

diverse coral species. *Communications Biology*, 4(1). DOI:10.1038/s42003-021-02163-5

**Malve, H. (2016).** Exploring the ocean for new drug developments: Marine pharmacology. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 8(2), 83–91. DOI:10.4103/0975-7406.171700

**Mancini, I., Guerriero, A., Guella, G., Bakken, T., Zibrowius, H., & Pietra, F. (1999).** Novel 10-Hydroxidocosapolyenoic Acids from Deep-Water Scleractinian Corals. *Helvetica Chimica Acta*, 82(5), 677–684. DOI:10.1002/(sici)1522-2675(19990505)82:5<677::aid-hlca677>3.0.co;2-0

**Mandey, F., Tahar, M., Mardiyanti, R., Dali, S. (2019).** Unprecedented isolation of  $\beta$ -sitosterol acetate from dichloromethane fraction of hydroid, *Aglaophenia Cupressina* Lamouroux, and its antibacterial activities. *International Research Journal of Pharmacy*, 9(12), 31–34. DOI:10.7897/2230-8407.0912287

**Mariottini, G. L. (2016).** The Role of Cnidaria in Drug Discovery. *The Cnidaria, Past, Present and Future*, 653–668. DOI:10.1007/978-3-319-31305-4\_40

**Mariottini, G. L., Grice, I. D. (2019).** Natural Compounds and Drug Discovery: Can Cnidarian Venom Play a Role?. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 19(2), 114–118. DOI:10.2174/1871524919666190227234834.

**Martini, S. Haddock, S. (2017).** Quantification of bioluminescence from the surface to the deep sea demonstrates its predominance as an ecological trait. *Science Reports*, 7, 45750. DOI:10.1038/srep45750

**Matsumoto, Y., Piraino, S., Miglietta, M. P. (2019).** Transcriptome Characterization of Reverse Development in *Turritopsis dohrnii* (Hydrozoa, Cnidaria). *G3 (Bethesda, Md.)*, 9(12), 4127–4138. DOI: 10.1534/g3.119.400487

**Matthews**, J. L., Crowder, C. M., Oakley, C. A., Lutz, A., Roessner, U., Meyer, E., Davy, S. K. (2017). Optimal nutrient exchange and immune responses operate in partner specificity in the cnidarian-dinoflagellate symbiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(50), 13194–13199. DOI:10.1073/pnas.1710733114

**Mayorova**, T. D., & **Kosevich**, I. A. (2013). Serotonin-immunoreactive neural system and contractile system in the hydroid *Cladonema* (Cnidaria, Hydrozoa). *Invertebrate Neuroscience*, 13(2), 99–106. DOI:10.1007/s10158-013-0152-2

**Meyer**, M., Delberghe, F., Liron, F., Guillaume, M., Valentin, A., Guyot, M. (2009). An antiplasmodial new (bis) indole alkaloid from the hard coral *Tubastraea* sp. *Natural Product Research*, 23(2), 178–182. DOI:10.1080/14786410801925134

**Middlebrook**, R., Wittle, L., Scura, E., Lane, C., (1971). Isolation and partial purification of a toxin from *Millepora dichotoma*. *Toxicon*, 9, 333–336.

**Miller**, S. L., Tinto, W. F., McLean, S., Reynolds, W. F., & Yu, M. (1995). Bisabolane Sesquiterpenes from Barbadian *Pseudopterogorgia* spp. *Journal of Natural Products*, 58(7), 1116–1119. DOI:10.1021/np50121a024

**Molinski**, T. F., Dalisay, D. S., Lievens, S. L., Saludes, J. P. (2008). Drug development from marine natural products. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(1), 69–85. DOI:10.1038/nrd2487

**Mooberry**, S. L., Tiene, G., Hernandez, A. H., Plubrukarn, A., Davidson, B.S. (1999). Laulimalide and Isolaulimalide, New Paclitaxel-Like Microtubule-Stabilizing Agents1. *Cancer Res* 1, 59 (3): 653–660

**Morabito**, R., Costa, R., Rizzo, V., Remigante, A., Nofziger, C., La Spada, G., Dossena, S. (2017). Crude venom from nematocysts of *Pelagia noctiluca* (Cnidaria: Scyphozoa) elicits a sodium conductance in the plasma membrane of mammalian cells. *Scientific Reports*, 7(1). DOI:10.1038/srep41065

**Mostafa, O., Al-Shehri, M., Moustafa, M., & Al-Emam, A. (2022).** Cnidarians as a potential source of antiparasitic drugs. *Parasitology research*, 121(1), 35–48. DOI: 10.1007/s00436-021-07387-2

**Myers, P., R., Espinosa, C. S., Parr, T., Jones, G. S., Hammond, T. A. Dewey. (2021).** The Animal Diversity Web. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: [https:// animaldiversity.org/accounts/Hydrozoa/classification/](https://animaldiversity.org/accounts/Hydrozoa/classification/)

**Nakao, Y., Yoshida, S., Matsunaga, S., & Fusetani, N. (2003).** (Z)-sarcodictyina A, a New Highly Cytotoxic Diterpenoid from the Soft Coral *Bellonella albiflora*. *Journal of Natural Products*, 66(4), 524–527. DOI:10.1021/np0205452

**National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 21589550, isogosterone A. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/isogosterone-A>

**National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 10505638. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10505638>

**National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 11800730. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11800730>

**National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 10673725. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10673725>

**National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 44519961, Capillosanol. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Capillosanol>

**National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 44519962, Chabranol. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chabranol>

**National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 3620, Homarine. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Homarine>

**National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 101262082, Cycloaplysinopsin A. Recuperado el 23 de Noviembre, 2021 de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cycloaplysinopsin-A>

**Nevalainen, T. J.,** Peuravuori, H. J., Quinn, R. J., Llewellyn, L. E., Benzie, J. A. H., Fenner, P. J., Winkel, K. D. (2004). Phospholipase A2 in Cnidaria. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 139(4), 731–735. DOI:10.1016/j.cbpc.2004.09.006

**Neve, J. E.,** McCool, B. J., & Bowden, B. F. (1999). Excavatolides N–T, New Briaran Diterpenes from the Western Australian Gorgonian *Briareum excavatum*. *Australian Journal of Chemistry*, 52(5), 359. DOI:10.1071/ch98180

**Northcote, P. T.,** Blunt, J. W., & Munro, M. H. G. (1991). Pateamine: a potent cytotoxin from the New Zealand Marine sponge, *Mycale* sp. *Tetrahedron Letters*, 32(44), 6411–6414. DOI:10.1016/0040-4039(91)80182-6

**Núñez-Pons, L.,** Shilling, A., Verde, C., Baker, B. J., Giordano, D. (2020). Marine Terpenoids from Polar Latitudes and Their Potential Applications in Biotechnology. *Marine Drugs*, 18(8), 401. DOI:10.3390/md18080401

**Olguín-López, N.,** Gutiérrez-Chávez, C., Hernández-Elizárraga, V. H., Ibarra-Alvarado, C., Rojas-Molina, A. (2017). Coral Reef Bleaching: An Ecological



and Biological Overview. En C. D. Beltran, & E. T. Camacho (Eds.), Corals in a Changing World. IntechOpen. DOI:10.5772/intechopen.69685

**Olguín-López**, N., Hernández-Elizárraga, V.H., Hernández-Matehuala, R., Cruz-Hernández, A., Guevara-González, R., Caballero-Pérez, J., Ibarra-Alvarado, C., Rojas-Molina, A. (2019). Impact of El Niño-Southern Oscillation 2015-2016 on the soluble proteomic profile and cytolytic activity of *Millepora alcicornis* (“fire coral”) from the Mexican Caribbean. PeerJ, 7:e6593. DOI:10.7717/peerj.6593

**Pathirana**, C., Andersen, R. J., Wright, J. C. L. (1989). Hydrallmanol A, an interesting diphenyl-p-menthane derivative of mixed biogenetic origin from the hydroid *Hydrallmania falcata*. Tetrahedron Letters, 30(12), 1487–1490. DOI:10.1016/s0040-4039(00)99498-x

**Pathirana**, C., Andersen, R. J., Wright, J. L. C. (1990). Abietinarins A and B, cytotoxic metabolites of the marine hydroid *Abietinaria* sp. Canadian Journal of Chemistry, 68(3), 394–396. DOI:10.1139/v90-060

**Patra**, S., Praharaj, P. P., Panigrahi, D. P., Panda, B., Bhol, C. S., Mahapatra, K. K., Bhutia, S. K. (2020). Bioactive compounds from marine invertebrates as potent anticancer drugs: the possible pharmacophores modulating cell death pathways. Molecular Biology Reports, 47, 7209-28. DOI:10.1007/s11033-020-05709-8.

**Peixoto**, R. S., Rosado, P. M., Leite, D. C. de A., Rosado, A. S., & Bourne, D. G. (2017). Beneficial Microorganisms for Corals (BMC): Proposed Mechanisms for Coral Health and Resilience. Frontiers in Microbiology, 8. doi:10.3389/fmicb.2017.00341

**Perveen**, S., & **Al-Taweel**, A. (Eds.). (2018). Terpenes and Terpenoids. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.71175

**Phan, C.S., Kamada, T., Hatai, K., & Vairappan, C. S. (2018).** Paralemnolins V and W, New Nardosinane-Type Sesquiterpenoids from a Bornean Soft Coral, *Lemnalia* sp. *Chemistry of Natural Compounds*. DOI:10.1007/s10600-018-2508-7

**Pogoreutz, C., Voolstra, C.R., Rådecker, N., Weis, V., Cardenas, A., Raina, J-B. (2020).** The coral holobiont highlights the dependence of cnidarian animal hosts on their associated microbes. *Cellular Dialogues in the Holobiont*. CRC Press, 91-118.

**Prasedya, E. S., Ardiana, N., Padmi, H., Ilhami, B. T. K., Martyasari, N. W. R., Sunarwidhi, A. L., Nikmatullah, A., Widyastuti, S., Sunarpi, H., & Frediansyah, A. (2021).** The Antiproliferative and Apoptosis-Inducing Effects of the Red Macroalgae *Gelidium latifolium* Extract against Melanoma Cells. *Molecules*, 26(21), 6568. DOI: 10.3390/molecules26216568

**Putnam, H. M., Barott, K. L., Ainsworth, T. D., Gates, R. D. (2017).** The Vulnerability and Resilience of Reef-Building Corals. *Current Biology*, 27(11), R528–R540. DOI: 10.1016/j.cub.2017.04.047.

**Quinoa, E., Kakou, Y., & Crews, P. (1988).** Fijianolides, polyketide heterocycles from a marine sponge. *The Journal of Organic Chemistry*, 53(15), 3642–3644. DOI:10.1021/jo00250a052

**Radwan, F. F. (2002).** Comparative toxinological and immunological studies on the nematocyst venoms of the Red Sea fire corals *Millepora dichotoma* and *M. platyphylla*. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & Pharmacology: CBP*, 131(3), 323–334. DOI: 10.1016/S1532-0456(02)00017-0

**Rames, P., Reddy, N. S., Rao, T. P., Rao, J. V., and Venkateswarlu, Y. (1999),** *Biochemical Systematics and Ecology*, 27, 661-662

**Reddy**, N. S., Reed, J. K., Longley, R. E., & Wright, A. E. (2005). Two New Cytotoxic Linderazulenes from a Deep-Sea Gorgonian of the Genus *Paramuricea*. *Journal of Natural Products*, 68(2), 248–250. DOI:10.1021/np040147u

**Remigante**, A., Costa, R., Morabito, R., La Spada, G., Marino, A., Dossena, S. (2018). Impact of Scyphozoan Venoms on Human Health and Current First Aid Options for Stings. *Toxins*, 10(4), 133. DOI:10.3390/toxins10040133

**Rocha**, J., Peixe, L., Gomes, N. C. M., & Calado, R. (2011). Cnidarians as a Source of New Marine Bioactive Compounds - An Overview of the Last Decade and Future Steps for Bioprospecting. *Marine Drugs*, 9(10), 1860–1886. DOI:10.3390/md9101860

**Rocha**, J.; Calado, R.; Leal, M. (2015). Marine bioactive compounds from cnidarians. Kim, S.-K. *Springer Handbook of Marine Biotechnology*, 823-849

**Rodríguez**, A. D., & Boulanger, A. (1997). New Guaiane Metabolites from the Caribbean Gorgonian Coral *Pseudopterogorgia americana*. *Journal of Natural Products*, 60(3), 207–211. DOI:10.1021/np9605201

**Rodríguez**, A. D., González, E., & Huang, S. D. (1998). Unusual Terpenes with Novel Carbon Skeletons from the West Indian Sea Whip *Pseudopterogorgia elisabethae* (Octocorallia). *The Journal of Organic Chemistry*, 63(20), 7083–7091. DOI:10.1021/jo981385v

**Rodríguez**, A. D., Ramírez, C., & Cobar, O. M. (1996). Briareins C–L, 10 New Briarane Diterpenoids from the Common Caribbean Gorgonian *Briareum asbestinum*. *Journal of Natural Products*, 59(1), 15–22. DOI:10.1021/np960001y

**Rojas**, A., Torres, M., Rojas, J.I., Feregrino, A., Heimer de la Coteria, E., (2002). Calcium dependent smooth muscle excitatory effect elicited by the venom of the hydrocoral *Millepora complanata*. *Toxicon*, 40, 777–785. DOI:10.1016/S0041-0101(01)00281-1

**Rojas-Molina**, A., García-Arredondo, A., Ibarra-Alvarado, C. Bah, M (2012). *Millepora* ("fire corals") species: Toxinological studies until 2011. *Coral Reefs: Biodiversity*, 26, 133-148

**Sagi**, A., Rosenberg, L., Ben-Meir, P., & Hauben, D. J. (1987). "The fire coral" (*Millepora dichotoma*) as a cause of burns: A case report. *Burns*, 13(4), 325–326. DOI:10.1016/0305-4179(87)90056-8

**Santhanam**, R. (2020). *Biology and Ecology of Venomous Marine Cnidarians*. Springer. 1-318. DOI:10.1007/978-981-15-1603-0

**Schierwater**, B. & **DeSalle**, R. (2021). *Invertebrate Zoology*. Amsterdam University Press, (12) 193-204

**Schmidt**, C. A., Daly, N. L., Wilson, D. T. (2019). Coral Venom Toxins. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 7. DOI:10.3389/fevo.2019.00320

**Schultz**, L. W., Clardy, J., & Lessinger, L. (1995). 9,11-Secogorgost-5-en-9-one-3 $\beta$ ,11-diol, a Marine Steroid from the Sea Whip *Pseudopterogorgia hummelinkii*. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 51(3), 415–419. DOI:10.1107/s010827019400452x

**Shao**, Z.Y., Zhu, D.Y., & Guo, Y.W. (2002). Nanjiols A–C, New Steroids from the Chinese Soft Coral *Nephthea bayeri*. *Journal of Natural Products*, 65(11), 1675–1677. DOI:10.1021/np020087x

**Shen**, Y.C., Pan, Y.L., Ko, C.L., Kuo, Y.H., & Chen, C.Y. (2003). New Dolabellanes from the Taiwanese Soft Coral *Clavularia Inflata*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 50(3A), 471–476. DOI:10.1002/jccs.200300074

**Shen**, Y.-C., Wang, L.-T., Cheng, Y.-B., Khalil, A. T., Chen, M.-H., & Lin, Y.-C. (2004). Clavulazols A and B, Two New Pyrazine Derivatives from *Clavularia*

*Viridis*. Journal of the Chinese Chemical Society, 51(6), 1421–1424.  
DOI:10.1002/jccs.200400209

**Sheu, J.-H., Su, J.-H., Sung, P.-J., Wang, G.-H., & Dai, C.-F. (2004).** Novel Meroditerpenoid-Related Metabolites from the Formosan Soft Coral *Nephthea chabrolii*. Journal of Natural Products, 67(12), 2048–2052.  
DOI:10.1021/np0401314

**Shigemori, H., Sato, Y., Kagata, T., & Kobayashi, J. (1999).** Palythoalones A and B, New Ecdysteroids from the Marine Zoanthid *Palythoa australiae*. Journal of Natural Products, 62(2), 372–374. DOI:10.1021/np9803880

**Silva, T., de Andrade, P., Paiva-Martins, F., Valentão, P., Pereira, D. (2017).** *In Vitro* Anti-Inflammatory and Cytotoxic Effects of Aqueous Extracts from the Edible Sea Anemones *Anemonia sulcata* and *Actinia equina*. International Journal of Molecular Sciences, 18(3), 653. DOI:10.3390/ijms18030653

**Souza, C. R. M., Bezerra, W. P., Souto, J. T. (2020).** Marine Alkaloids with Anti-Inflammatory Activity: Current Knowledge and Future Perspectives. Marine Drugs, 18(3), 147. DOI:10.3390/md18030147

**Spalding, M., Ravilious, C., Green, E. (2001).** World Atlas of Coral Reefs. Berkeley, CA: University of California Press and UNEP/WCMC

**Stierle, D. B., Carte, B., Faulkner, D. J., Tagle, B., & Clardy, J. (1980).** The asbestinins, a novel class of diterpenes from the gorgonian *Briareum asbestinum*. Journal of the American Chemical Society, 102(15), 5088–5092.  
DOI:10.1021/ja00535a047

**Stochaj, W. R., Dunlap, W. C., Shick, J. M. (1994).** Two new UV-absorbing mycosporine-like amino acids from the sea anemone *Anthopleura elegantissima* and the effects of zooxanthellae and spectral irradiance on chemical composition and content. Marine Biology, 118(1), 149–156. DOI:10.1007/bf00699229

**Su, J.-H.,** Ahmed, A. F., Sung, P.-J., Chao, C.-H., Kuo, Y.-H., & Sheu, J.-H. (2006). Manaarenolides A–I, Diterpenoids from the Soft Coral *Sinularia manaarensis*. *Journal of Natural Products*, 69(8), 1134–1139. DOI:10.1021/np050483q

**Su, J.-H.,** Lin, F.-Y., Dai, C.-F., Wu, Y.-C., Hsu, C.-H., & Sheu, J.-H. (2007). New Steroids from the Soft Coral *Nephthea chabrolii*. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 80(11), 2208–2212. DOI:10.1246/bcsj.80.2208

**Sully, S.,** Burkepile, D. E., Donovan, M. K., Hodgson, G., van Woesik, R. (2019). A global analysis of coral bleaching over the past two decades. *Nature Communications*, 10(1), 1264. DOI:10.1038/s41467-019-09238-2

**Sultan, A.** (2015). Steroids: A Diverse Class of Secondary Metabolites. *Medicinal Chemistry*, 5(7). DOI:10.4172/2161-0444.1000279

**Schwartz, R.E.,** Scheuer, P. J., Zabel, V., Watson, W. H. The coraxeniolides, constituents of pink coral, *Corallium* sp. (1982) *Tetrahedron Supplements*. 477-485. DOI: 10.1016/B978-0-08-029238-0.50056-7.

**Takamura, H.,** Kikuchi, T., Iwamoto, K., Nakao, E., Harada, N., Otsu, T., Kadota, I. (2018). Unified Total Synthesis, Stereostructural Elucidation, and Biological Evaluation of Sarcophytonolides. *The Journal of Organic Chemistry*. DOI:10.1021/acs.joc.8b01634

**Tanaka, J.,** Trianto, A., Musman, M., Issa, H. H., Ohtani, I. I., Ichiba, T., Scheuer, P. J. (2002). New polyoxygenated steroids exhibiting reversal of multidrug resistance from the gorgonian *Isis hippuris*. *Tetrahedron*, 58(32), 6259–6266. DOI:10.1016/s0040-4020(02)00625-7

**Tomono, Y.,** Hirota, H., Fusetani, N. (1999a). Isogosterones A–D, Antifouling 13,17-Secosteroids from an Octocoral *Dendronephthya* sp. *The Journal of Organic Chemistry*, 64(7), 2272–2275. DOI:10.1021/jo981828v

**Tomono**, Y., Hirota, H., Imahara, Y., & Fusetani, N. (1999b). Four New Steroids from Two Octocorals†. *Journal of Natural Products*, 62(11), 1538–1541. DOI:10.1021/np990246l

**Turlejski**, K. (1996). Evolutionary ancient roles of serotonin: long-lasting regulation of activity and development. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 56(2), 619–636

**Von Salm**, J. L., Wilson, N. G., Vesely, B. A., Kyle, D. E., Cuce, J., & Baker, B. J. (2014). Shagenes A and B, New Tricyclic Sesquiterpenes Produced by an Undescribed Antarctic Octocoral. *Organic Letters*, 16(10), 2630–2633. DOI:10.1021/ol500792x

**Wang**, Z., Tang, H., Wang, P., Gong, W., Xue, M., Zhang, H., Liu, T., Liu, B., Yi, Y., & Zhang, W. (2013). Bioactive Polyoxygenated Steroids from the South China Sea Soft Coral, *Sarcophyton* sp. *Marine Drugs*, 11(12), 775–787. DOI:10.3390/md11030775

**Watanabe**, K., Makino, R., Takahashi, H., Iguchi, K., Ohru, H., & Akasaka, K. (2008). Structure of an Unsaturated Fatty Acid with Unique Vicinal Dimethyl Branches Isolated from the Okinawan Soft Coral of the Genus *Sinularia*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 56(6), 861–863. DOI:10.1248/cpb.56.861

**Weber**, J. (1990). Poly( $\gamma$ -glutamic acid)s are the major constituents of nematocysts in *Hydra* (Hydrozoa, Cnidaria). *Journal of Biological Chemistry*, 265(17), 9664–9669. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)38721-6

**West**, L. M., Northcote, P. T., & Battershill, C. N. (2000). Peloruside A: A Potent Cytotoxic Macrolide Isolated from the New Zealand Marine Sponge *Mycale* sp. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(2), 445–449. DOI:10.1021/jo991296y

**Westfall, J. A. (2004).** Neural pathways and innervation of cnidocytes in tentacles of sea anemones. *Hydrobiologia*, 530-531(1-3), 117–121. DOI:10.1007/s10750-004-2678-0

**Wittine, K., Saftić, L., Peršurić, Ž., & Kraljević Pavelić, S. (2019).** Novel Antiretroviral Structures from Marine Organisms. *Molecules*, 24(19), 3486. DOI:10.3390/molecules24193486

**Wittle, L.W., Middlebrook, R., Lane, C. (1971).** Isolation and partial purification of a toxin from *Millepora alcicornis*. *Toxicon*, 9, 327-331

**Wittle, L.W., Scura, E.D., Middlebrook, R.E. (1974).** Singing coral (*Millepora tenera*) toxin: a comparison of crude extracts with isolated nematocyst extracts. *Toxicon*, 12, 481-486

**Wu, J., Xi, Y., Huang, L., Li, G., Mao, Q., Fang, C., Yan, P. (2018).** A Steroid-Type Antioxidant Targeting the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway from the Soft Coral *Dendronephthya gigantea*. *Journal of Natural Products*. DOI:10.1021/acs.jnatprod.8b00728

**Wu, Q., Sun, J., Chen, J., Zhang, H., Guo, Y. W., & Wang, H. (2018).** Terpenoids from Marine Soft Coral of the Genus *Lemnalia*: Chemistry and Biological Activities. *Marine drugs*, 16(9), 320. DOI:10.3390/md16090320

**Wu, S.-L., Su, J.-H., Wen, Z.-H., Hsu, C.-H., Chen, B.-W., Dai, C.-F., Sheu, J.-H. (2009).** Simplexins A–I, Eunicellin-Based Diterpenoids from the Soft Coral *Klyxum simplex*. *Journal of Natural Products*, 72(6), 994–1000. DOI:10.1021/np900064a

**Wu, S.-L., Wang, G.-H., Dai, C.-F., & Sheu, J.-H. (2004).** Pregnane-Based Steroids from a Formosan Gorgonian *Subergorgia Mollis*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 51(1), 205–208. DOI:10.1002/jccs.200400031



**Xu, T., Zhao, Q. M., Yao, L. G., Lan, L. F., Li, S. W., & Guo, Y. W. (2023).** Sinulasterols D-G, four new antibacterial steroids from the South China sea soft coral *Sinularia depressa*. *Steroids*, 192, 109182. <https://DOI.org/10.1016/j.steroids.2023.109182>

**Yan, P., Ritt, D. A., Zlotkowski, K., Bokesch, H. R., Reinhold, W. C., Schneekloth, J. S., Gustafson, K. R. (2018).** Macrophilones from the Marine Hydroid *Macrorhynchia philippina* Can Inhibit ERK Cascade Signaling. *Journal of Natural Products*, 81(7), 1666-1672. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00343

**Yan, X.-H., Liu, H.-L., Huang, H., Li, X.-B., & Guo, Y.-W. (2011).** Steroids with Aromatic A-Rings from the Hainan Soft Coral *Dendronephthya studeri* Ridley. *Journal of Natural Products*, 74(2), 175–180. DOI:10.1021/np100562n

**Yang, B., Liu, J., Wang, J., Liao, S., & Liu, Y. (2014).** Cytotoxic Cembrane Diterpenoids. *Handbook of Anticancer Drugs from Marine Origin*, 649–672. DOI:10.1007/978-3-319-07145-9\_30

**Yang, B., Wei, X., Huang, J., Lin, X., Liu, J., Liao, S., Liu, Y. (2014).** Sinulolides A–H, New Cyclopentenone and Butenolide Derivatives from Soft Coral *Sinularia* sp. *Marine Drugs*, 12(10), 5316–5327. DOI:10.3390/md12105316

**Yang, H., Yu, L., Li, F., Yi, X., Li, J., & Gao, C. (2018).** A New Antifouling Naphthalene Derivative from Gorgonian Coral *Menella kanisa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 54(2), 368–369. DOI:10.1007/s10600-018-2349-4

**Zhang, H., Zou, J., Yan, X., Chen, J., Cao, X., Wu, J., Wang, T. (2021).** Marine-Derived Macrolides 1990–2020: An Overview of Chemical and Biological Diversity. *Marine Drugs*, 19(4), 180. DOI:10.3390/md19040180

**Ziegler, M., Arif, C., y Voolstra, C. R. (2019).** Symbiodiniaceae Diversity in Red Sea Coral Reefs & Coral Bleaching. *Coral Reefs of the World*, 69–89. DOI:10.1007/978-3-030-05802-9\_5

## 11. ANEXOS

Tabla A1. Productos Naturales Marinos aislados de cnidarios

Clase, Orden, Familia, Género y Especie	Compuesto	Naturaleza química	Actividad biológica
<b>Anthozoa</b>			
<i>Alcyoniidae</i>			
<i>Alcyonium paessleri</i>	Alcyopterosinas C, L y M	Sesquiterpenoide	Inhibitoria
<i>Cladiella sp.</i>	Cladielloides A y B	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Cladiella sp.</i>	Cladielloides A y B	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Cladiella sp.</i>	Cladieunicellinas A-C y E	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Cladiella sp.</i>	Cladieunicellina C	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Cladiella sp.</i>	Cladieunicellinas D y F	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Cladiella sp.</i>	Cladieunicellinas I-S	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Cladiella sp.</i>	Litophynin I diacetato	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Cladiella australis</i>	Austrasulfona	Sulfona	Antiinflamatoria
<i>Cladiella hirsuta</i>	Hirsutalinaas A-M	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Cladiella hirsuta</i>	Hirsutoesteroles A-G	Esteroides	Citotóxica
<i>Cladiella hirsuta</i>	Hirsutosteroides A and B	Esteroides	Citotóxica
<i>Cladiella hirsuta</i>	Hirsutocospiro A	Lípidos prenoles	Antiinflamatoria
<i>Cladiella hirsuta</i>	Cladophenol glicósidos A y B	Glicósidos	Citotóxica
<i>Cladiella kremplfi</i>	(-)-6 $\alpha$ -Hidroxipollantellina A	Terpenoide	Antiincrustante
<i>Cladiella kremplfi</i>	Kremplielinas E-M	Diterpenoide	Desconocida
<i>Cladiella pachyclados</i>	Pachycladinas A-E	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Dichotella gemmacea</i>	Dichotellidos A-E	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Dichotella gemmacea</i>	Gemmacolidos T-Y	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Klyxum simplex</i>	Simplexinas E y J-0	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Klyxum simplex</i>	Klysimplexinas B y H	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Klyxum simplex</i>	Klysimplexinas sulfoxido A-C	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Klyxum simplex</i>	Klysimplexinas J-N, R y S	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Klyxum molle</i>	Klymollinas A-Z	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Klyxum molle</i>	Klymollinas F y G	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Klyxum molle</i>	klyxumollinas A-D	Diterpenoide	Antiinflamatoria y citotóxica

<i>Lobophytum sp.</i>	Lobofilinas A–E	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum sp.</i>	Lobofiteno	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Lobophytum sp.</i>	Lobohedleolido	Diterpenoide	Anti-VIH
<i>Lobophytum sp.</i>	(7Z)-lobohedleolido	Diterpenoide	Anti-VIH
<i>Lobophytum sp.</i>	17-dimetilamino lobohedleolido	Diterpenoide	Anti-VIH
<i>Lobophytum crassum</i>	Crassumolidos A y C	Terpenoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum crassum</i>	Crassumolidos G-I	Terpenoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum crassum</i>	Crassumoles A–C	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum crassum</i>	Crassumtocoferol A y B	Poliprenoide	Antiproliferativa
<i>Lobophytum crassum</i>	13-acetoxisarcocofitoxido	Cembranoide	Antitumoral
<i>Lobophytum crassum</i>	Lobocrassininas A-E	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum crassum</i>	Locrassolidos A y B	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum crassum</i>	Locrassumininas A–G	Cembranoide	Inhibidora
<i>Lobophytum crassum</i>	(-)-laevigatol B	Cembranoide	Inhibidora
<i>Lobophytum crassum</i>	(-)-isosarcophina	Cembranoide	Inhibidora
<i>Lobophytum crassum</i>	(-)-7R,8S-dihydroxideepoxisarcophytoxido	Cembranoide	Inhibidora
<i>Lobophytum crassum</i>	Culobofilinas A-C	Cembranoide	Antitumoral
<i>Lobophytum cristatum</i>	Lobophytuminas A-F	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Lobophytum compactum</i>	Lobocompactol A y B	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Lobophytum durum</i>	Durumólidos A–C	Terpenoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum durum</i>	Durumhemiquetalólidos A–C	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum durum</i>	Durumólido P	Cembranoide	Antitumoral
<i>Lobophytum durum</i>	Durumólido Q	Cembranoide	Antiviral
<i>Lobophytum laevigatum</i>	Laevigatol A–D	Cembranoide	Antiprotozoaria
<i>Lobophytum laevigatum</i>	Lobofitosterol	Esteroides	Antitumoral
<i>Lobophytum laevigatum</i>	(+)-sarcofina	Cembranoide	Citotóxica
<i>Lobophytum laevigatum</i>	Emblido	Cembranoide	Citotóxica
<i>Lobophytum laevigatum</i>	Ximaolido F	Cembranoide	Antitumoral
<i>Lobophytum laevigatum</i>	Metil tortuoato B	Cembranoide	Antitumoral
<i>Lobophytum laevigatum</i>	Nyalolido	Cembranoide	Antitumoral
<i>Lobophytum michaelae</i>	Michaolidos L–Q	Cembranoide	Citotóxica
<i>Lobophytum pauciflorum</i>	Lobofitonas A-Z	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Lobophytum pauciflorum</i>	Ciclobatrieno	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Lobophytum pauciflorum</i>	Lobatrieno	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Lobophytum sarcophytoides</i>	Sarcophytolinas A–D	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Rhynchospora fulva</i>	Bisdioxicalamaneno	Sesquiterpenoide	Desconocida
<i>Sarcophyton sp.</i>	Sarcophytoninas F y G	Cembranoide	Citotóxica
<i>Sarcophyton sp.</i>	Sarcophytol W	Cembranoide	Inhibidora
<i>Sarcophyton auritum</i>	Desconocido	Ceramida	Ansiolítica
<i>Sarcophyton crassaule</i>	Crassocolidos H–P	Cembranoide	Antitumoral
<i>Sarcophyton crassaule</i>	Sarcocrassocolidos A–L	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sarcophyton crassaule</i>	Sarcocrassocolidos M–O	Hidroperóxidos	Citotóxica
<i>Sarcophyton crassaule</i>	13-Acetoxisarcocrassolido	Cembranoide	Antitumoral
<i>Sarcophyton ehrenbergi</i>	Ehrenbergol A-C	Cembranoide	Citotóxica y antiviral
<i>Sarcophyton ehrenbergi</i>	Acetilehrenberoxido B	Diterpenoide	Antiviral

<i>Sarcophyton ehrenbergi</i>	Sarcoehrendinas A–J	Prostaglandinas	Inhibidora
<i>Sarcophyton ehrenbergi</i>	Sarcophytonoxidos A–E	Cembranoide	
<i>Sarcophyton elegans</i>	Sarcophelegans A–D	Cembranoide	Inhibidora
<i>Sarcophyton glaucum</i>	Sarcophylido B	Cembranoide	Citotóxica
<i>Sarcophyton glaucum</i>	Glaucumolidos A y B	Cembranoide	Citotóxica y Antiinflamatoria
<i>Sarcophyton infundibuliforme</i>	Sarcolactona A	Cembranoide	Aleloquímica
<i>Sarcophyton tortuosum</i>	Tortuosenos A y B	Norcembranoide	Citotóxica y Antiinflamatoria
<i>Sarcophyton pauciplicatum</i>	Sarcophytolidos M y N	Cembranoide	Citotóxica
<i>Sarcophyton subviride</i>	Bissubvilidos A y B	Cembranoide	Desconocida
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	16-oxosarcophytonina E	Cembranoide	Desconocida
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Metil sarcotroates A y B	Cembranoide	Inhibidora
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Sarcophytonolidos M–R	Cembranoide	Inhibidora
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Sarcotrocheldioles A y B	Cembranoide	Antimicrobiana
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Hydrosarsolenona	Diterpenoide	Desconocida
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Metildihydrosarsolenoneato	Diterpenoide	Desconocida
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Zahramycinas A y B	Esteroides	Antibacterial
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Trocheliano	Cembranoide	Antibacterial
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Trochelioides A y B	Cembranoide	Antibacterial
<i>Sarcophyton trocheliophorum</i>	Yalongenos A y B	Cembranoide	Citoprotectiva
<i>Sinularia sp.</i>	5-episinulectolido acetato	Cembranoide	Citotóxica
<i>Sinularia sp.</i>	Sinulido	Espermina	Antiulcerosa
<i>Sinularia sp.</i>	Sinularonas A-I	Ciclopentenonas y butenolidos	Antiincrustante
<i>Sinularia sp.</i>	Sinularianinas C y D	Espiro-butinóidos	Inhibidora
<i>Sinularia sp.</i>	Sinuflexibilinas A–E	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Sinularia sp.</i>	Sinularcasbanos A–L	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Sinularia sp.</i>	Chloroscabrolido A y B	Norcembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia sp.</i>	Prescabrolido	Norcembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia sp.</i>	Lobano	Diterpenoide	Antiinflamatoria y Antibacterial
<i>Sinularia sp.</i>	Gorgosterol	Esteroides	Antagonista de FXR
<i>Sinularia arborea</i>	Arbolidos A y B	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia arborea</i>	Sinularboles A y B	Cembranoide	Inhibidora
<i>Sinularia brassica</i>	Sinubrasolidos A–G	Esteroides	Citotóxica
<i>Sinularia capillosa</i>	Capillosananos A–N	Sesquiterpenoide	Antiincrustante
<i>Sinularia capillosa</i>	Capilloquinol	Farnesil quinoide	Antitumoral
<i>Sinularia capillosa</i>	Capillobenzofuranol	Sesquiterpenoide	Antiviral
<i>Sinularia crassa</i>	Crassarinas A–H	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia crassa</i>	Sicrassarina A	Cembranoide	Desconocida
<i>Sinularia crassa</i>	Crassalona A	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Sinularia crassa</i>	Crassarosterol A	Glicósidos esteroideos	Inhibidora
<i>Sinularia crassa</i>	Crassaroesterosidos A–D	Glicósidos	Antiinflamatoria

		esteroideos	
<i>Sinularia depressa</i>	Depressina	Diterpenoide	Antihipertensivo
<i>Sinularia discrepans</i>	Discrepanolido A	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia ehrenbergi</i>	Sarcophytonoxidos A-E	Cembranoide	Desconocida
<i>Silinarina erecta</i>	Sinulerectols A-C	Cembranoide	Antiinflamatoria e inhibitoria
<i>Silinarina erecta</i>	Sinulerectadiona	Cembranoide	Inhibitoria
<i>Sinularia flexibilis</i>	Flexilarina D	Cembranoide	Antitumoral
<i>Sinularia flexibilis</i>	11-episinulariolido	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Sinularia flexibilis</i>	Tioflexibilolide A	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia flexibilis</i>	Flexibilina D	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia flexibilis</i>	Flexibilisolidos C-G	Cembranoide	Citotóxica
<i>Sinularia flexibilis</i>	Flexibilisquinona	Quinona	Antiinflamatoria
<i>Sinularia gaweli</i>	Sinulanorcembranolido A	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia gibberosa</i>	Cugibberoseno A	Cembranoide	Antibacterial
<i>Sinularia gibberosa</i>	Gibberoquetoesterol	Esteroides	Antiinflamatoria
<i>Sinularia granosa</i>	Granosolidos C y D	Diterpenoide	Antiviral
<i>Sinularia gravis</i>	Gravilina	Diterpenoide	Antiprotozoaria
<i>Sinularia gravis</i>	Monoalquilmonoacilglicerol	Diterpenoide	Desconocida
<i>Sinularia gravis</i>	Cetona dihomoditerpenoide	Diterpenoide	Desconocida
<i>Sinularia gravis</i>	Isodecaryiol	Diterpenoide	Desconocida
<i>Sinularia gyrosa</i>	Gyrosanol A-C	Diterpenoide	Antiviral
<i>Sinularia gyrosa</i>	Gyrosanolido A-F	Diterpenoide	Antiviral
<i>Sinularia gyrosa</i>	Gyrosanin A	Diterpenoide	Antiviral
<i>Sinularia gyrosa</i>	Sinugyrosanolido A	Norcembranoide	Citotóxica
<i>Sinularia inelegans</i>	Pambanolidos A-C	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Sinularia lochmodes</i>	Lochmolinas A-H	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia leptoclados</i>	Leptoesteroles A-C	Esteroides	Citotóxica
<i>Sinularia leptoclados</i>	Leptocladolina A y B	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia leptoclados</i>	Leptocladol A y B	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia leptoclados</i>	Leptoclalina A	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Sinularia leptoclados</i>	1-epi-chabrolidiona A	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia maxima</i>	Sinumaximol A-I	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Sinularia maxima</i>	12-hidroxi-escabrolido A	Norditerpenoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia maxima</i>	13-epi-escabrolido C	Norditerpenoide	Inhibidora
<i>Sinularia nanolobata</i>	Nanoculonas A y B	Cembranoide	Desconocida
<i>Sinularia nanolobata</i>	Nanoloboles A-C	Cembranoide	Desconocida
<i>Sinularia numerosa</i>	Sinumerolidos A y B	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia mollis</i>	Mollisolactonas A y B	Dinormonoterpenos	Citotóxica y Antiviral
<i>Sinularia pavidata</i>	Pavidolidos A-E	Diterpenoide	Citotóxica y Antibacterial
<i>Sinularia polydactyla</i>	Hurgadacina	Esteroides	Citotóxica y Antibacterial
<i>Sinularia polydactyla</i>	Sinularcasbanos M-O	Cembranoide	Inhibidora
<i>Sinularia querciformis</i>	Querciformolido C	Terpenoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia rigida</i>	Sinulariol A-Z	Cembranoide	Antiincrustante
<i>Sinularia scabra</i>	Scabralinas A y B	Sesquiterpenoide	Antitumoral
<i>Sinularia triangula</i>	Triangulenos A y B	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Sinularia vanderlandi</i>	Vanderlandina	Sesquiterpenoide	Antiprotozoaria
<i>Stragulum bicolor</i>	Amphidinolido P	Macrólido	Citotóxica
<i>Stragulum bicolor</i>	Amphidinolidos C4 B8 y B9	Macrólidos	Citotóxica
<u>Acanthogorgiidae</u>			
<i>Anthogorgia sp.</i>	Anthogorgienos A-O	Terpenoide	Antimicrobiana
<i>Anthogorgia sp.</i>	Anthogorgieno P	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Anthogorgia sp.</i>	Anthogorgieno Q	Triterpenoide	Antiincrustante

<i>Anthogorgia caerulea</i>	Caerulsteroide A	Esteroide	Inhibidora
<i>Anthogorgia caerulea</i>	Anthogonoide A	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Anthogorgia caerulea</i>	Antsimplexina A	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Anthogorgia caerulea</i>	Avermectina B 2 <sup>a</sup> y 22,23-dihydroavermectin A 1 <sup>a</sup>	Macrólidos	Antiincrustante
<i>Muricella flexuosa</i>	Muricellaesteroides A–D	Esteroide	Desconocida
<i>Muricella sibogae</i>	Eunicellinas	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Muricella sibogae</i>	Sibogol A–F	Esteroide	Inhibidora y citotóxica
<i>Muricella sibogae</i>	Siboginas A y B	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Muricella sibogae</i>	Subergorgoles T–X	Esteroide	Antiviral
<u>Briareidae</u>			
<i>Briareum sp.</i>	Brialalepolidoa A-C	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Briareum sp.</i>	Briaroxalidos A–G	Diterpenoide	Citotóxica y Antiinflamatoria
<i>Briareum sp.</i>	Briarenoidos E–L y U–Y	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Briareum asbestinum</i>	Briarellina D, K y L	Diterpenoide	Antimalárica
<i>Briareum asbestinum</i>	Briareolatos éster L–N	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Briareum asbestinum</i>	Seco-briarellinona	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Briareum asbestinum</i>	Briarellina S	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Briareum excavata</i>	Briaexcavatina E	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Briareum excavata</i>	Briaexcavatolidos L y P	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Briareum excavata</i>	Briacavatolidos A–F	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Briareum excavata</i>	Excavatolido B	Diterpenoide	Antiinflamatoria y analgésica
<i>Briareum polyanthes</i>	Briarellinas A–P	Diterpenoide	Antimalárica
<i>Briareum violacea</i>	Briaviodiol A	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Briareum violacea</i>	Briaviolidos A–J	Diterpenoide	Inhibidora
<u>Clavulariidae</u>			
<i>Clavularia sp.</i>	Stolonidiol	Diterpenoide	Actúa en el SN
<i>Clavularia sp.</i>	Haebaruol	Esteroide	Citotóxica
<i>Clavularia koellikeri</i>	Diterpeno tipo cembranoide	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Clavularia viridis</i>	Ácido Claviridico	Prostanoide	Antitumoral
<i>Clavularia viridis</i>	Clavulones	Prostanoide	Antitumoral
<i>Clavularia viridis</i>	Claviridenona	Prostanoide	Antitumoral
<i>Clavularia viridis</i>	Prostanoides halogenados	Prostanoide	Antitumoral
<i>Clavularia viridis</i>	Bromovulona III	Prostanoide	Antitumoral
<i>Clavularia viridis</i>	Yonaraesteroles	Esteroide	Antitumoral
<i>Clavularia viridis</i>	Estoloniferona E	Esteroide	Antitumoral
<i>Clavularia viridis</i>	Claviridina A-D	Prostanoide	Antitumoral
<i>Carijoa sp.</i>	Carijoside A	Esteroide	Antiinflamatoria
<i>Carijoa sp.</i>	Carijoides A y B	Esteroide	Antitumoral
<i>Carijoa multiflora</i>	Espiropregnano carijodienona	Esteroide	Antibacterial
<i>Carijoa multiflora</i>	Pregnano	Esteroide	Antibacterial
<i>Telesto riisei</i>	Punaglandinas	Prostaglandina	Antitumoral
<u>Ellisellidae</u>			
<i>Ellisella dollfusi</i>	Dollfusilinas A y B		Inhibidora
<i>Ellisella robusta</i>	12-epi-fragilido G	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Ellisella robusta</i>	Robustolido L	Diterpenoide	Antiviral
<i>Junceella fragilis</i>	Fragilidos H, I y J	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Junceella fragilis</i>	Frajunolidos B, C y L-S	Terpenoide	Antiinflamatoria
<i>Junceella fragilis</i>	Fragilisininas A–L	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Junceella juncea</i>	Juncina ZII	Diterpenoide	Antiincrustante

<i>Junceella juncea</i>	Juncenolidos M-T	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Junceella juncea</i>	Junceollolidos M-P	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<u>Gorgoniidae</u>			
<i>Antillogorgia acerosa</i>	Bis(pseudopterano) amina	Dialquilamina	Antitumoral
<i>Antillogorgia bipinnata</i>	Bipinnapterolido B	Terpenoide	Antituberculosis
<i>Antillogorgia bipinnata</i>	Caucano ido A y D	Diterpenoide	Antimalárica
<i>Antillogorgia elisabethae</i>	Pseudopterossina X	Diterpenoide	Antimicrobiana
<i>Antillogorgia elisabethae</i>	Ileabetoxazola	Diterpenoide	Antituberculosis
<i>Antillogorgia elisabethae</i>	Homopseudopteroxazola	Diterpenoide	Antituberculosis
<i>Antillogorgia elisabethae</i>	Caribenoles A y B	Terpenoide	Antituberculosis
<i>Antillogorgia elisabethae</i>	Elisapterossina B	Diterpenoide	Antituberculosis
<i>Antillogorgia elisabethae</i>	Aberrarona	Diterpenoide	Antimalárica
<i>Antillogorgia kallos</i>	Bielschowskysina	Diterpenoide	Antimalárica
<i>Antillogorgia kallos</i>	Bielschowskysina	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Antillogorgia rigida</i>	Curcufenol	Terpenoide	Antimicrobiana
<i>Dichotella fragilis</i>	Fragiliosidos A y B	Esteroides	Desconocida
<i>Dichotella gemmacea</i>	Dichotellidos F-V	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Dichotella gemmacea</i>	Gemmacolidos AA-AY	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Dichotella gemmacea</i>	Junceellosidos E-G	Esteroides	Antiinflamatoria
<i>Leptogorgia alba</i>	Pukalido	Cembranólido	Emética
<i>Leptogorgia punicea</i>	Punicinoles A y B	Esteroides	Antitumoral
<i>Leptogorgia setacea</i>	Homarina	Piridina	Antiincrustante
<i>Leptogorgia virgulata</i>	Homarina	Piridina	Antiincrustante
<i>Leptogorgia virgulata</i>	Pukalido	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Leptogorgia virgulata</i>	Epoxipukalido	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Pinnigorgia sp</i>	Pinnigorgioles A-E	Esteroides	Inhibidora
<i>Pinnigorgia sp</i>	Pinnisteroles A-C	Esteroides	Inhibidora y Citotóxica
<i>Pseudopterogorgia sp.</i>	Secosteroles	Esteroides	Antitumoral
<i>Pseudopterogorgia sp.</i>	Secosteroles	Esteroides	Antiinflamatoria
<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	Pseudopterossina	Diterpenoide	Antibacterial
<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	Seco-pseudopterossina	Diterpenoide	Antibacterial
<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	Pterossinas	Sesquiterpenoide	Antibacterial
<i>Pseudopterogorgia elisabethae</i>	Seco-pterossinas	Sesquiterpenoide	Antibacterial
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Perezoperezona	Norsesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Curcuperezona	Norsesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Chamigrano	Sesquiterpenoide	Citotóxica
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Rigidamida	Sesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Riboperezona	Sesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	5,9-Epoxi-curcuquinona	Sesquiterpenoide	Inhibidora

<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Oxazocurcuphenol	Sesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Heliannuol N	Sesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Pseudorigidonas A-D	Sesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	Pseudorigidol A y B	Sesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Pseudopterogorgia rigida</i>	eEeutheradione	Sesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Rumphella antipathies</i>	Rumphellaona A	Sesquiterpenoide	Citotóxica
<i>Rumphella antipathies</i>	Rumphellclovano A	Sesquiterpenoide	Citotóxica
<i>Rumphella antipathies</i>	Rumphellclovano C-E	Sesquiterpenoide	Inhibidora
Ifalukellidae			
<i>Plumigorgia terminosclera</i>	Plumisclerina A	Diterpenoide	Citotóxica
Isididae			
<i>Isis hippuris</i>	Gorgosterol (2-4) Polioxigenado	Esteroides	Antitumoral
<i>Isis hippuris</i>	Esteroides (3) Polioxigenado	Esteroides	Antitumoral
<i>Isis hippuris</i>	Suberosenol B	Terpenoide	Antitumoral
<i>Isis hippuris</i>	Esteroides Polioxigenado	Esteroides	Antitumoral
<i>Isis hippuris</i>	A-nor-hippuristanol	Esteroides	Antitumoral
<i>Isis hippuris</i>	Ácido Isishippúrico B	Esteroides	Antitumoral
<i>Isis hippuris</i>	Hipposteronas M-O	Esteroides	Antiviral
<i>Isis hippuris</i>	Hippoesterol G	Esteroides	Antiviral
<i>Isis hippuris</i>	Hippuriesterocetal A	Esteroides	Antiviral
<i>Isis minorbrachyblasta</i>	β-carbolina	Alcaloide	Antimicrobiana
Melithaeidae			
<i>Melitodes squamata</i>	Obtucarbamatos C y D	Carbamatos	Antitusivo
Nephtheidae			
<i>Capnella sp.</i>	Capgermacreno C	Sesquiterpenoide	Desconocida
<i>Dendronephthya sp.</i>	Dendronpholido F	Cembranoide	Antibacterial
<i>Dendronephthya sp.</i>	Isogosteronas A-D	Esteroides	Antiincrustante
<i>Dendronephthya gigantea</i>	Esterol	Esteroides	Inhibidora
<i>Dendronephthya griffini</i>	(2R,3S,4R,5S,6S,7R)-2,3,5,6,7-pentacloropentadec-14-en-4-il hidrosulfato	Clorosulfolípido	Desconocida
<i>Dendronephthya griffini</i>	(2R,3S,4R,5S,6S,7R)-2,3,5,6,7-pentacloropentadec-14-en-4-ol	Clorosulfolípido	Desconocida
<i>Dendronephthya rubeola</i>	Capnell-9(12)-ene-8β,10α-diol	Sesquiterpenoide	Antitumoral
<i>Gersemia fruticosa</i>	Eunicellano	Sesquiterpenoide	Antibacterial
<i>Lemnalia flava</i>	Flavalina A-J	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Lemnalia philippinensis</i>	Philippininas A y B	Sesquiterpenoide	Citotóxica
<i>Lemnalia tenuis</i>	Lemnalol	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Paralemnalia thyrsoides</i>	Parathyrsooidinas A-D	Sesquiterpenoide	Antiviral
<i>Litophyton viscidium</i>	Litophynina	Terpenoide	Citotóxica
<i>Litophyton viscidium</i>	Litophynol	Terpenoide	Citotóxica
<i>Nephtea sp</i>	Cholestadienonas	Esteroides	Citotóxica
<i>Nephtea sp</i>	6-acetoxi-7,8-epoxinephthenol acetato	Cembranoide	



<i>Nephthea columnaris</i>	Epoxinephthenoles	Cembranoide	Desconocida
<i>Nephthea columnaris</i>	Columnarioles A y B	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Nephthea chabroli</i>	Chabranol	Terpenoide	Antitumoral
<i>Nephthea chabroli</i>	Nebrosteroides N-S	Esteroides	Antitumoral
<i>Nephthea erecta</i>	Ergostanoides 1 y 3	Ergostanoide	Antiinflamatoria
<i>Paralemnalia thyrsoides</i>	Paralemnolido A	Sesquiterpenoide	Antiviral
<i>Paralemnalia thyrsoides</i>	Paralemnolina J y S	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Paralemnalia thyrsoides</i>	Paralemnolina Q-S	Sesquiterpenoide	Neuroprotectora
<i>Scleronephthya gracillimum</i>	Sclerosteroides A-I	Esteroides	Antiinflamatoria
<i>Scleronephthya gracillimum</i>	d- lactona	Esteroides	Inhibidora
<i>Umbellulifera petasites</i>	Petasitosteronas A-C	Esteroides	Antiinflamatoria
<u>Paraminabea</u>			
<i>Paraminabea acronocephala</i>	Paraminabeolidos A-F	Lactonas esteroideas	Antiinflamatoria
<u>Primnoidae</u>			
<i>Acanthoprimnoa cristata</i>	Cristaxenicina A	Diterpenoide	Antiprotozoaria
<i>Convexella magelhaenica</i>	Dolabelanos	Diterpenoide	Citotóxica
<u>Plexauridae</u>			
<i>Astrogorgia sp.</i>	Astrogorgol F	Secoesteroide	Antitumoral
<i>Astrogorgia sp</i>	Astrogorginas B-M	Diterpenoide	Antiincrustante
<i>Bebryce sp.</i>	Bebryceoide A	Esteroides	Antitumoral
<i>Echinogorgia pseudosassapo</i>	3 $\beta$ -metoxiguaian-10(14)en-2 $\beta$ -ol	Sesquiterpenoide	Antiincrustante
<i>Echinogorgia pseudosassapo</i>	Malonganenonas L-Q	Alcaloide	Inhibidora
<i>Echinomuricea sp.</i>	Echinohalimano A	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Echinomuricea sp.</i>	Echinoclerodano A	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Echinomuricea sp.</i>	Andlabdano	Diterpenoide	Antiviral
<i>Echinomuricea sp.</i>	Echinolabdano A	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Eunicea sp.</i>	SesquiTerpenoide	Sesquiterpenoide	Antimalárica
<i>Eunicea sp.</i>	Dolabelano	Diterpenoide	Antimalárica
<i>Eunicea sp.</i>	Caliculonas H e I	Diterpenoide	Antimalárica
<i>Eunicea fusca</i>	Eunicene A	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Eunicea fusca</i>	Eunicol/Fuscósido E	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Eunicea fusca</i>	Eunicidiol	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Eunicea knighti</i>	Knightina	Cembranoide	Inhibitoria
<i>Eunicea succinea</i>	Uprolidos N-P	Cembranoide	Antiinflamatoria
<i>Euplexaura flava</i>	Butenólido	Lípido	Antiinflamatoria
<i>Euplexaura robusta</i>	Malonganenonas A, D y E	Alcaloide	Citotóxica
<i>Menella sp.</i>	Menellin A	Derivado de ciclopentano	Citotóxica
<i>Menella sp</i>	Menelloides A-G	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Menella sp</i>	Menelloide E	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Menella sp.</i>	Menellesteroides C	Esteroides	Citotóxica
<i>Menella sp.</i>	(+)-chloranthalactona B	Sesquiterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Menella sp.</i>	(-)-hidroxilindestrenolido	Sesquiterpenoide	Inhibidora
<i>Menella kanisa</i>	Dicetopiperazina	Alcaloide	Antifúngico
<i>Plexaura homomalla</i>	(15R)-PGE2 y (15R)-OAc-PGA2	Prostagalndinas	Inhibidora
<u>Subergorgiidae</u>			

<i>Subergorgia rubra</i>	Subergosteronas A-C	Esteroides	Antibacterial
<i>Subergorgia suberosa</i>	Subergorgol A-J	Esteroides	Citotóxica
<i>Subergorgia suberosa</i>	Suberosoide	Esteroides	Citotóxica
<u>Xeniidae</u>			
<i>Anthelia edmondsoni</i>	Waixenicina A	Terpenoide	Inhibidora
<i>Asterospicularia laurae</i>	Asterolaurinas A-L	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Cespitularia hypotentaculata</i>	Cespitularina C	Diterpenoide	Antitumoral
<i>Cespitularia hypotentaculata</i>	Cespilactam A	Sesquiterpenoide	Antitumoral
<i>Cespitularia taeniata</i>	Cespitulina E	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Cespitularia taeniata</i>	Secovorticillana cespitulina F	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Cespitularia taeniata</i>	Cespitulina G	Diterpenoide	Inhibidora
<i>Cespitularia taeniata</i>	Cespitulonas A y B	Diterpenoide	Citotóxica
<i>Heteroxenia ghardaqensis</i>	2S,3R-4E,8E-2-(hexadecanoilamino)-docosa-4,8-diene-1,3-diol	Ceramida	Citotóxica
<i>Heteroxenia ghardaqensis</i>	Gorgostano	Triterpenoide	Inhibidora
<i>Xenia sp.</i>	Xenicanos	Diterpenoide	Antiinflamatoria
<i>Xenia novaebritanniae</i>	Xeniólido I	Diterpenoide	Antibacterial
<i>Xenia plicata</i>	Blumiólido C	Diterpenoide	Antitumoral
<u>Zoantharia</u>			
<i>Zoanthus kuroshio</i>	Zoanthenaminas	Alcaloide	Neuroinflamatoria
<i>Zoanthus kuroshio</i>	11b-cloro-11-deoxikuroshina A	Alcaloide	Antiinflamatoria
<i>Zoanthus kuroshio</i>	5α iodozoanthamina	Alcaloide	Antiinflamatoria
<i>Zoanthus kuroshio</i>	18-epi-kuroshina A	Alcaloide	Antiinflamatoria
<u>Actinaria</u>			
<i>Actinia equina</i>	Equistatina	Proteína	Inhibidor enzimático
<i>Aiptasia diasphana</i>	AdE-1	Toxina	Inactivadora
<i>Anemonia viridis</i>	Av3	Toxina	Inhibidora
<i>Bunodosoma cangicum</i>	Bunodosina 391	Bromoindoleacetamida	Analgesico
<i>Heteractis crispa</i>	Polipéptidos HCRG	Péptidos/Toxina	Inhibidora
<i>Stichodactyla helianthus</i>	Shk	Péptidos/Toxina	Bloqueadora de canales de K
<u>Phymanthidae</u>			
<i>Phymanthus crucifer</i>	PhcrTx1	Proteína	Inhibidora
<u>Scleractinia</u>			
<i>Tubastraea sp.</i>	Cicloaplisinopsina C	Alcaloide	Antibacterial
<i>Cladocora caespitosa</i>	Cladocorans A y B	Sesterterpenoide	Antiinflamatoria
<u>Antipatharia</u>			
<i>Antipathes dichotoma</i>	2S*,3S*,(4E,8E)-2N-[35-tetradecanoyl]-4(E),8(E)-icosadiene-1, 3-diol	Esfingolípido	Antibacterial

<i>Antipathes dichotoma</i>	(22E)-metilcolesta-5,22-diene-1a,3b,7a-triol	Esteroides	Antibacterial
<u>Zoanthidea</u>			
<i>Palythoa caribaeorum</i>	Palyosulfonoceramida A y B	Ceramidas	Desconocida
<i>Palythoa tuberculosa</i>	(42S)hidroxi-(50S)-palytoxina	Terpenoides	Citotóxica
<b>Hidrozoa</b>			
<u>Anthoathecata</u>			
<i>Eudendrium glomeratum</i>	Esteroles polihidroxilados	Esteroides	Desconocida
<i>Garveia annulata</i>	Annulinas A, B, y C,	Policétido	Inhibidora
<i>Solanderia secunda</i>	Solandelactonas C, D, y G	Ciclopropiloxilipinas	Inhibidora
<u>Leptothecata</u>			
<i>Abietarina sp.</i>	Abietarinas A y B	Alcaloides	Citotóxica
<i>Abietinaria abietina</i>	6-bromogramina y bis-6-bromogramina	Alcaloides	Activadora
<i>Aglaophenia pluma</i>	$\beta$ -carbólinas	Alcaloides	Desconocida
<i>Hydrallmania falcata</i>	Hidralmanol A	Terpenoides	Citotóxica
<i>Macrorhynchia philippina</i>	Macrophilonas B-G	Pirrolimoquinonas	Inhibidora
<i>Thuiaria breiffussi</i>	Breiffussin A y B	Alcaloides	Inhibidora
<i>Tridentata marginata</i>	Tridentatoles A, B y C	Alcaloides	Repelente
<u>Limnomedusae</u>			
<i>Olindias sambaquiensis</i>	Citolisinas	Proteína/Toxina	Citotóxica
<b>Scyphozoa</b>			
<u>Semaeostomeae</u>			
<i>Aurelia aurita</i>	Aurelina	Péptido	Antibacterial