



Revista Peruana de Medicina Experimental y
Salud Pública

ISSN: 1726-4642

revmedex@ins.gob.pe

Instituto Nacional de Salud
Perú

León, Jorge; Liza, Libia; Soto, Isela; Torres, Magali; Orosco, Andrés
BACTERIAS MARINAS PRODUCTORAS DE COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS AISLADAS A
PARTIR DE INVERTEBRADOS INTERMAREALES

Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, vol. 27, núm. 2, 2010, pp. 215-221

Instituto Nacional de Salud
Lima, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36319368009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

BACTERIAS MARINAS PRODUCTORAS DE COMPUESTOS ANTIBACTERIANOS AISLADAS A PARTIR DE INVERTEBRADOS INTERMAREALES

Jorge León^{1,a,b} Libia Liza^{1,a,c} Isela Soto^{1,a,c}, Magali Torres^{1,a,c} Andrés Orosco^{1,a,c}

RESUMEN

Se realizó actividades prospectivas de muestreo de invertebrados intermareales en la Bahía de Ancón (Lima – Perú) con el objetivo de seleccionar bacterias marinas productoras de sustancias antimicrobianas. El estudio comprendió el aislamiento de bacterias en agar marino, pruebas de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* y observaciones de microscopía electrónica. Se reporta el aislamiento, caracterización fenotípica y propiedades antimicrobianas de diez cepas de bacterias marinas que incluyen a los géneros *Vibrio*, *Pseudomonas* y *Flavobacterium* y del orden Actinomycetales que inhiben a patógenos de humanos. Los resultados indicarían que los invertebrados marinos serían fuentes de bacterias productoras de sustancias antibióticas.

Palabras clave: *Biología Marina; Bacterias; Agentes antibacterianos; Pruebas de sensibilidad microbiana; Microorganismos acuáticos; Perú (fuente: Decs BIREME).*

MARINE BACTERIA PRODUCING ANTIBACTERIAL COMPOUNDS ISOLATED FROM INTER-TIDAL INVERTEBRATES

ABSTRACT

Prospective sampling activities of intertidal invertebrates in the Ancon Bay (Lima, Peru) were done in order to select marine bacteria producing antimicrobial substances. The study included the isolation of bacteria in marine agar, *in vitro* antimicrobial susceptibility testing and electronic microscopic observations. We report the isolation, phenotypical characterization and antimicrobial properties of 10 strains of marine bacteria including the genus *Vibrio*, *Pseudomonas*, and *Flavobacterium*, and the order Actinomycetales that inhibit human pathogens. The results indicate that the marine invertebrates would be sources of bacteria producing antibiotic substances.

Key words: *Marine biology, Bacteria; Anti-bacterial agents; Microbial sensitivity tests; Aquatic microorganisms; Peru (source: Mesh NLM).*

INTRODUCCIÓN

Muchos organismos marinos que incluyen bacterias, hongos, fitoplancton y algas mayores, así como algunos invertebrados son actualmente considerados como virtuales fuentes promisorias de sustancias bioactivas. Hallazgos de nuevos microorganismos marinos muestran la existencia de cepas nativas que producen una variedad de metabolitos secundarios química y biológicamente interesantes para el desarrollo y producción de nuevos compuestos de importancia en la industria farmacológica, cosmética, de suplementos nutricionales, biomoléculas, biocatalizadores, agroquímicos, química fina, entre otras. Tradicionalmente las algas han sido fuentes de aislamiento de metabolitos con principios activos útiles en medicina; sin embargo, las superficies y espacios internos de otros organismos como los invertebrados serían también en muchos casos únicos hábitat en los cuales ciertas bacterias y otros microorganismos

son regularmente observados. Estos ambientes son ricos en nutrientes en comparación al agua y sedimentos; por lo tanto, podrían ser los únicos nichos de diversos microorganismos ⁽¹⁾.

En los últimos años para enfrentar a los grandes problemas de salud pública y enfermedades hasta hoy considerados incurables como el SIDA o el cáncer se han explorado diversos ecosistemas marinos que representan uno de los hábitat favoritos en la búsqueda de nuevos metabolitos bioactivos ⁽²⁾. Por otro lado, el surgimiento de nuevas enfermedades en el mundo moderno (enfermedades emergentes y reemergentes) y la aparición cada vez mayor de patógenos antibiótico-resistentes, han generado la necesidad de evaluar diversos compuestos naturales con actividad antimicrobiana como una alternativa en el tratamiento de enfermedades infectocontagiosas y, de esta manera, contrarrestar algunos de estos problemas de salud pública y veterinaria ⁽³⁾.

¹ Laboratorio de Microbiología Ambiental y Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

^a Biólogo; ^b Magister en Ciencias Microbiológicas; ^c Microbiólogo.

En este sentido, se tiende a desarrollar diversas estrategias para investigar los componentes que actúen como agentes terapéuticos. Desde 1995 las investigaciones sobre nuevos metabolitos de origen marino incrementaron considerablemente gracias a los hallazgos de nuevos compuestos bioactivos en invertebrados, algas y microorganismos. Los estudios se realizaron principalmente en bacterias y hongos aislados de agua de mar, sedimentos, peces, algas y principalmente de invertebrados marinos como esponjas, moluscos, tunicados, celenterados, crustáceos y algunos protocordados. Además, diversos estudios han sugerido que algunos compuestos bioactivos aislados de invertebrados marinos son también producidos por microorganismos simbiotes (bacterias, hongos, microalgas, cianobacterias, dinoflagelados) o asociados a dichos invertebrados ^(1,4). En nuestro medio existe escasa literatura científica sobre la producción de metabolitos bioactivos de bacterias marinas asociadas con invertebrados y sus posibles aplicaciones biotecnológicas.

Dada la importancia biotecnológica y ecológica que puedan poseer los microorganismos marinos de la costa peruana, se realizó un estudio prospectivo con el objetivo principal de realizar un tamizaje de las bacterias heterotróficas productoras de sustancias antibacterianas a partir de diversos invertebrados intermareales representativos colectados en una zona costera previamente fijada como lugar de muestreo.

EL ESTUDIO

TOMA DE MUESTRAS

Los invertebrados marinos fueron recolectados en la Bahía de Ancón (orilla rocosa de la Playa San Francisco) en la costa norte de Lima en Perú. Se colectaron un total de 40 muestras de invertebrados marinos entre intermareales y algunos bentónicos. Se transportaron mantenidas en refrigeración a 4 °C al Laboratorio de Microbiología Ambiental y Biotecnología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) para su procesamiento inmediato.

PROCESAMIENTO DE MUESTRAS Y AISLAMIENTO DE BACTERIAS EPIBIONTAS DE INVERTEBRADOS

Las muestras fueron procesadas según la técnica descrita por León et al.⁽⁵⁾ El aislamiento de bacterias marinas se realizó en agar marino según ZoBell (AM) y agar Czapeck, ambos preparados con agua de mar. Luego de una incubación a 20 °C por 7 a 10 días con observaciones diarias, se procedió a recolectar todas las

Tabla 1. Tamizaje antibacterial de cepas marinas aisladas de invertebrados intermareales recolectados en la Bahía de Ancón.*

Cepa	Fuente	Tamiz indicador		
		<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>M. luteus</i>
An - 10	Anémona	++	+++	++
An - 13	Anémona	+	+++	+
E - 12	Erizo	+++	++	+
E - 20	Erizo	+++	+++	++
EM - 2	Estrella de mar	+++	++	+
EM - 5	Estrella de mar	+	++	+
EM - 10	Estrella de mar	+++	+++	++
EM - 14	Estrella de mar	+++	++	+
PS - 4	Peje sapo	-	++	+
C - 2	Caracol	+++	+++	-

* La actividad antimicrobiana se expresa como el diámetro del halo de inhibición (mm) alrededor de una macrocolonia después de una incubación a 30 °C por 24 h.: +: 3-7 mm; ++: >7-20 mm; +++: > 20 mm; -: no inhibición.

colonias heterotróficas tomando como criterio el buen crecimiento en el medio de aislamiento. Las colonias se conservaron en ceparios preparados con agar marino semisólido más glicerina al 20% (v/v). Adicionalmente, las muestras fueron también procesadas bajo las mismas condiciones para el aislamiento de hongos marinos, utilizando para ello el agar Sabouraud glucosado preparado con agua de mar.

SELECCIÓN DE BACTERIAS CON ACTIVIDAD ANTAGÓNICA

Para una selección primaria de bacterias marinas productoras de sustancias inhibitorias se aplicó el método de "doble capa" según Dopazo et al.⁽⁶⁾ utilizando como controles a bacterias de laboratorio Gram positivas como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Micrococcus luteus*. Las colonias que presentaron halos de inhibición al menos a una de las cepas controles fueron resembradas y conservadas en medio marino semisólido para pruebas posteriores.

PRUEBAS DE ANTIBIOSIS FRENTE A BACTERIAS POTENCIALMENTE PATÓGENAS DE HUMANOS.

Las pruebas de antibiosis de las cepas seleccionadas se realizó frente a una colección de patógenos potenciales de origen clínico-ambiental pertenecientes a la cátedra de Bacteriología – UNMSM, que incluyeron a *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Salmonella typhi*, *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* y *Micrococcus sp.* El espectro de antibiosis de las cepas fue evaluado

por el método modificado de Westerdahl *et al.* ⁽⁷⁾. Adicionalmente, un número determinado de cepas aisladas previamente seleccionadas, fueron cultivadas en caldo marino con agitación (150 rpm) con el fin de obtener posteriormente extractos crudos, utilizando acetato de etilo como solvente orgánico.

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE BACTERIAS INHIBITORIAS

Las cepas marinas seleccionadas por su carácter inhibitorio fueron caracterizadas fenotípicamente por su comportamiento morfológico, fisiológico y bioquímico según Ortigoso *et al.* ⁽⁸⁾.

OBSERVACIONES DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Se realizaron estudios complementarios de morfología celular y presencia o ausencia de flagelos de tres cepas seleccionadas por su amplia actividad inhibitoria, mediante observaciones de microscopía electrónica de transmisión (Zeiss – EM 900). El procesamiento de las muestras y las observaciones se realizaron en la sala de servicios de microscopía electrónica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valparaíso en Chile.

HALLAZGOS

Los invertebrados que sirvieron como fuentes de aislamiento de bacterias inhibitorias fueron de origen intermareal del lugar conocido como Playa San Francisco – Ancón. Inicialmente fueron aisladas un total de 102 cepas de bacterias marinas, de las cuales,

previa selección de antibiosis frente a *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Micrococcus luteus*, (cepas indicadoras), resultaron diez cepas con propiedades inhibitorias (Tabla 1).

Asimismo, se logró aislar 15 cepas fúngicas de origen marino, sin embargo, ninguna mostró tener actividad antibacteriana, por lo que no fue tomada en cuenta en estudios posteriores. La mayor cantidad de cepas inhibitorias se logró recuperar a partir de *Heliaster helianthus* “estrella de mar” (Tabla 1).

Las investigaciones en torno al espectro inhibitorio frente a principales bacterias potencialmente patógenas de humanos, se muestran en la Tabla 2. Se destaca las cepas EM-10, An-13, E-12 y E-20 por su mayor actividad inhibitoria tanto a Gram positivas como Gram negativas, siendo el patógeno *Staphylococcus aureus* 6832 (cepa proporcionada por un centro hospitalario) y una cepa ambiental de *Micrococcus* sp. los que mostraron mayor sensibilidad frente a esta acción (Figura 1). La cepa marina EM-10 proveniente de *Heliaster helianthus* “estrella de mar” e identificada como un actinomiceto inhibió a ocho indicadoras de un total de nueve, mostrando su mayor actividad antibiótica frente a *Staphylococcus aureus* (Figura 2A y 2B) y a los patógenos Gram negativos *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 2).

Según la metodología convencional se logró identificar, a nivel de género, las cepas marinas con mayor actividad inhibitoria de patógenos humanos (Tabla 3). La mayoría resultó ser Gram negativa, con excepción de dos actinomicetos (Gram positivos). El género *Vibrio* sp. ha sido considerado el predominante de los aislados (50%

Tabla 2. Bacterias marinas aisladas de invertebrados intermareales de la Bahía de Ancón y su actividad antimicrobiana contra potenciales patógenos de humanos.

Cepa	Patógenos potenciales								
	SA	M	VC	VP	ST	AH	PA	YE	EC
An- 10	+	+	+	-	-	++	-	-	+
An-13	++	++	++	+	+	-	-	-	-
E-12	++	+	-	++	-	+	+	-	++
E-20	++	++	-	+	-	-	-	-	-
EM-2	++	-	-	-	+	+	-	+	+
EM-5	+	-	-	-	-	+	-	-	-
EM-10	+++	++	++	++	+	+	++	-	+
EM-14	++	-	+	-	-	-	-	-	-
PS-4	+	-	-	+	+	++	-	+	-
C-2	++	-	-	-	+	-	-	-	-

SA: *Staphylococcus aureus*; M: *Micrococcus* sp. (cepa ambiental); VC: *Vibrio cholerae*; VP: *Vibrio parahaemolyticus*; ST: *Salmonella typhi*; AH: *Aeromonas hydrophila*; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; YE: *Yersinia enterocolitica*; EC: *Escherichia coli*.
Diámetro de halos de inhibición (mm): +: 3-7; ++: >7-20; +++: > 20; -: no inhibición.

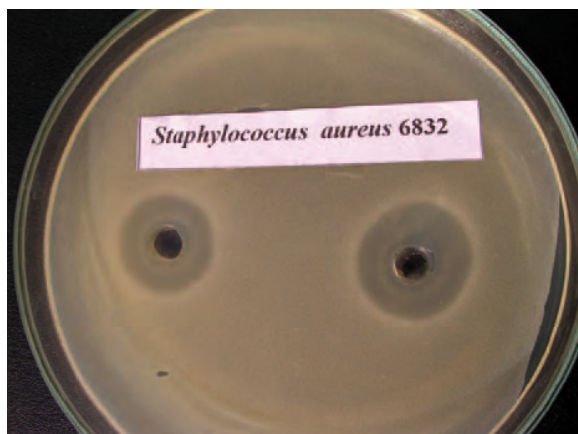


Figura 1. Actividad antibacteriana frente a dos bacterias Gram positivas de extractos obtenidos con acetato de etilo de cultivos de bacterias marinas aisladas de invertebrados intermareales.

del total), seguida por *Flavobacterium* sp. Se destaca el aislamiento de cepas pigmentadas de amarillo, las cuales han mostrado fuerte actividad inhibitoria contra *Staphylococcus aureus*, así como las dos cepas de actinomicetos (EM-10 y EM-14) ambos procedentes de *Heliaster helianthus* "estrella de mar".

Observaciones al microscopio electrónico de transmisión permitieron observar las diferencias morfológicas de las tres cepas seleccionadas. Las cepas An – 13 (*Vibrio* sp.) y E – 12 (*Pseudomonas* sp.) se observaron como bacilos relativamente cortos con presencia de flagelos con inserción al parecer lateral mas que polar (Figura 3A). La cepa EM – 2 (identificada como *Flavobacterium* sp.) mostró a bacilos alargados o filamentos carentes de flagelos (Figura 3B). En ningún caso se observó la presencia de cápsulas, endoesporas o gránulos de poli-beta-hidroxibutirato (PBH).

Tabla 3. Identificación de géneros bacterianos con actividad inhibitoria aislados de invertebrados intermareales de la Bahía de Ancón.

Cepa	Fuente	Identificación
An – 10	<i>Phymactis clematis</i> "Anémona del Mar"	<i>Vibrio</i> sp
An – 13	<i>Phymactis clematis</i> "Anémona del Mar"	<i>Vibrio</i> sp
E – 12	<i>Tetrapigus niger</i> "Erizo de Mar"	<i>Pseudomonas</i>
E – 20	<i>Tetrapigus niger</i> "Erizo de Mar"	<i>Vibrio</i> sp
EM – 2	<i>Heliaster helianthus</i> "Estrella de Mar"	<i>Flavobacterium</i> sp
EM – 5	<i>Heliaster helianthus</i> "Estrella de Mar"	<i>Vibrio</i> sp
EM – 10	<i>Heliaster helianthus</i> "Estrella de Mar"	Actinomycete
EM – 14	<i>Heliaster helianthus</i> "Estrella de Mar"	Actinomycete
PS – 4	"Peje Sapo"	<i>Vibrio</i> sp
C - 2	<i>Tegula atra</i> "caracol turbante"	<i>Flavobacterium</i> sp

DISCUSIÓN

El análisis de la actividad antagonista de las bacterias marinas proporciona información sobre los patrones de inhibición y, en consecuencia, el espectro antimicrobiano frente a las cepas testigo consideradas como potenciales patógenos de humanos. Durante la selección preliminar de antibiosis frente a tres Gram positivos, así como frente a los patógenos potenciales de humanos Gram negativos, los resultados muestran diferencias en su espectro inhibitorio; sin embargo, es muy marcada la inhibición de testigos Gram positivos por la mayoría de los aislados marinos. Dicha actividad varía en cuanto a la intensidad o espectro inhibitorio de una cepa a otra. Tales características fueron también determinadas por otras investigaciones hechas con bacterias marinas ^(9,10).

Trabajos orientados a la búsqueda de bacterias nativas con capacidad inhibitoria describen a dichas cepas como epibiontes, epífitas o parte de la microflora nativa del tracto digestivo del hospedero. Según la literatura revisada sobre bacterias marinas con capacidad de producir sustancias antimicrobianas, estas generalmente han sido aisladas teniendo como fuente a organismos del plancton y bentos y raramente invertebrados intermareales; sin embargo, al parecer la presencia de la microbiota antagonista es ubicua, tal como se demuestra en el presente estudio, donde fue posible aislar a partir de invertebrados intermareales de una zona rocosa de la Bahía de Ancón. En otras latitudes ha sido frecuente el aislamiento de cepas antagonistas epibiontas pero de invertebrados bentónicos; tal es así, Oclarit *et al.* ⁽¹¹⁾ aislaron a partir de la esponja *Hyatella* sp. cepas nativas del género *Vibrio* sp. antagonistas a Gram positivas como *Bacillus subtilis* y no así frente a Gram negativas. Asimismo, otros aislados a partir de otras especies de esponjas mostraron actividad antibacteriana *in vitro* de

mayor espectro inhibitorio contra patógenos de peces Gram negativos ⁽¹²⁾. Zheng *et al.* ⁽¹³⁾ lograron aislar 42 cepas de bacterias antagonistas asociadas a organismos marinos, pero principalmente invertebrados (20%) y algas (11%), siendo identificadas como miembros del género *Alteromonas* (20/42), *Pseudomonas* (10/42), *Bacillus* (8/42) y *Flavobacterium* (4/42). León *et al.* ⁽⁵⁾ aislaron cepas de *Pseudomonas*, *Alteromonas/Marinomonas*, *Vibrio*, *Flavobacterium*, *Cytophaga* y *Micrococcus* a partir del neuston marino. Estas cepas resultaron ser fuertemente inhibitorias de bacterias ictiopatógenas. Una de estas cepas identificada como *Alteromonas* resultó ser productora de una sustancia proteinacea de acción antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y algunos patógenos de peces como *Vibrio anguillarum* y *Aeromonas salmonicida* ⁽¹⁴⁾. Otras bacterias marinas aisladas de invertebrados intermareales resultaron ser productoras de varias enzimas extracelulares ⁽¹⁵⁾. Asimismo, bacterias aisladas de *Argopecten purpuratus* y *Crassostrea gigas* en cultivos mostraron tener actividad antimicrobiana frente a patógenos reconocidos de peces, moluscos y crustáceos, sugiriendo su posible uso como agentes “probióticos” en acuicultura ⁽¹⁶⁾.

La función que desempeñan los microorganismos en esta interacción con invertebrados incluiría procesos de simbiosis, sinergismo, antagonismo u otras modalidades de interacción. Un género bacteriano de origen marino muy reconocido por la producción de diversos metabolitos secundarios lo constituye *Pseudoalteromonas*. Al respecto, la literatura revisada ⁽¹⁷⁾ señala que este género nativo fue aislado de diferentes fuentes incluyendo organismos invertebrados y ha

sido ampliamente estudiado por diversos autores por producir sustancias antibacterianas, antifouling, algicida y diversas sustancias de interés en farmacología.

El uso de bacterias Gram positivas como indicadoras de antibiosis permite recuperar mayor número de cepas marinas gracias a la alta sensibilidad inhibitoria mostrada en comparación con las Gram negativas, tal como muestran en sus trabajos otros autores ^(6,9,10), quienes utilizando bacterias Gram positivas como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus* sp. y *Streptococcus* sp. aislaron numerosas cepas inhibitorias de origen marino. Los actinomicetos marinos son señalados como el grupo muy prolífico en la producción de antimicrobianos naturales ⁽¹⁸⁾; en el presente trabajo se logró aislar solamente dos únicas colonias, sin embargo, estas resultaron tener fuerte actividad antibiótica, especialmente EM-10 que mostró tener actividad de amplio espectro frente a ocho de un total de nueve cepas indicadoras (Tabla 2 y Figura 2).

Otras investigaciones relacionados con bacterias marinas productoras de antibióticos, señalan que tanto las cepas aisladas de aguas, sedimentos, plantas acuáticas, bivalvos y otros sustratos sumergidos en ambientes marinos actúan con la misma intensidad inhibitoria frente a los indicadores como *Lactobacillus*, *Arthrobacter* y *Micrococcus*, así como frente a los patógenos de humanos del tipo de *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* y *Vibrio cholerae* y también a aquellos asociados con alimentos ⁽¹⁹⁾. En el caso del presente trabajo, se debe remarcar la actividad antibiótica de las cepas EM-10 y E-12 que mostraron fuerte actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*,

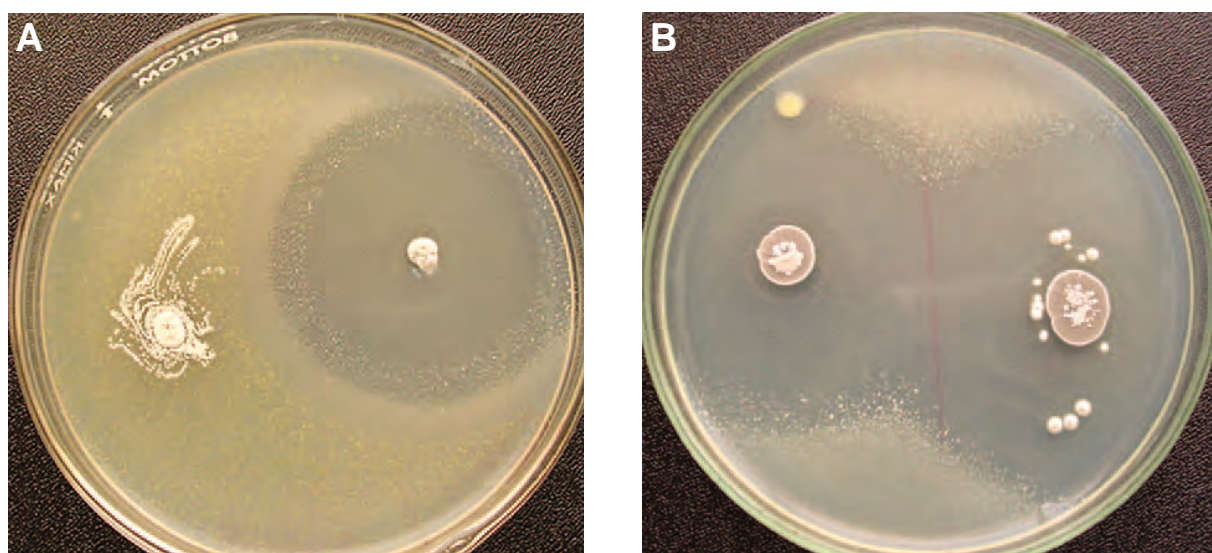


Figura 2. Actividad antimicrobiana de dos aislamientos de Actinomicetos: EM – 10 (A) y EM-14 (B) frente a *Staphylococcus aureus*.



Figura 3. Microfotografía electrónica de bacterias asociadas a invertebrados intermareales con actividad antimicrobiana. **A:** *Pseudomonas* sp. (cepa E – 12), amplificación por 18 000 y **B:** *Flavobacterium* sp (cepa EM – 2), amplificación por 22 000.

este último un patógeno ampliamente reconocido por ser multiresistente a antibióticos convencionales.

Las observaciones de microscopía electrónica en el presente trabajo tuvieron un objetivo complementario a la caracterización convencional previamente realizada. Los resultados de tres cepas seleccionadas confirmaron tanto la morfología celular del género *Flavobacterium*, así como la presencia y lugar de inserción flagelar de los géneros *Vibrio* y *Pseudomonas*. Una característica adicional, no observada en el presente trabajo, es la ausencia de gránulos de poli-beta-hidroxibutirato (PBH) señalada con regularidad en otros estudios de bacterias marinas.

Los resultados del presente trabajo son prometedores si se considera que los antibióticos de uso clínico son cada vez más escasos, especialmente frente a patógenos causantes de enfermedades emergentes y aquellos oportunistas de creciente importancia en pacientes inmunocomprometidos e incluso inmunocompetentes, a lo cual hay que agregar el incremento de la resistencia al escaso número de antibióticos existentes. Futuros estudios de este tipo señalarán si el antagonismo encontrado contra las bacterias patógenas se debe a nuevos antibióticos.

Fuente de Financiamiento

Esta investigación fue parcialmente financiada por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos con el Proyecto “Prospección de bacterias y hongos asociados a invertebrados marinos con capacidad de producir sustancias antimicrobianas. Perspectivas de estudio ecológico y biotecnológico” (Código: 051001025 – CSI – UNMSM).

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kelecom A. [Secondary metabolites from marine microorganisms](#). An Acad Bras Cienc. 2002; 74(1): 151-70.
2. Bonar DB, Weiner RM, Colwell RR. [Microbial-invertebrate interactions and potential for biotechnology](#). Microb Ecol. 1986; 12(1): 101-10.
3. Jensen PR, Mincer TJ, Williams PG, Fenical W. [Marine actinomycete diversity and natural product discovery](#). Antonie Van Leeuwenhoek. 2005; 87(1): 43-48.
4. Proksch P, Edrada RA, Ebel R. [Drugs from the seas - current status and microbiological implications](#). Appl Microbiol Biotechnol. 2002; 59(2-3): 125-34.
5. León J, García-Tello P. [Cepas nativas del bacterioneuston marino y su actividad inhibitoria de bacterias ictiopatógenas](#). Rev Peru Biol. 1998; 5(1): 47-64.
6. Dopazo CP, Lemos ML, Lodeiros C, Bolinches JJ, Barja JL, Toranzo AE. [Inhibitory activity of antibiotic producing marine bacteria against fish pathogens](#). J Appl Bacteriol. 1988; 65(2): 97-101.
7. Westerdahl A, Olsson J, Kjelleberg S, Conway P. [Isolation and characterization of turbot \(*Scophthalmus maximus*\) associated bacteria with inhibitory effects against *Vibrio anguillarum*](#). Appl Environ Microbiol. 1991; 57(8): 2223-28.
8. Ortigoso M, Garay E, Pujalte MJ. [Numerical taxonomy of aerobic, Gram negative bacteria associated with oysters and surrounding seawater of the Mediterranean coast](#). Syst Appl Microbiol. 1994; 17(4): 589-600.
9. Lemos ML, Toranzo AE, Barja JL. [Antibiotic activity of epiphytic bacteria isolated from intertidal sea-weeds](#). Microb Ecol. 1985; 11:149-63.

10. Fabregas J, Muñóz A, Otero A, Barja JL, Romaris M. A preliminary study on antimicrobial activities of some bacteria isolated from marine environment. Nippon Suisan Gakkaishi, 1991; 57(7): 1377-1382.
11. Oclarit JM, Ohta S, Kamimura K, Yamaoka Y, Shimizu T, Ikegami S. A novel antimicrobial substance from a strain of the bacterium, *Vibrio* sp. Nat Prod Lett. 1994; 4: 309-12.
12. Vimala A, Mishra S, Sree A, Bapuji M, Pattnaik P, Nukherjee SC, et al. A note on in vitro antibacterial activity of bacterial associates of marine sponges against common fish pathogens. J Aquacul. 2000; 8: 61-5.
13. Zheng L, Han X, Chen H, Lin W, Yan X. Marine bacteria associated with marine macroorganisms: the potential antimicrobial resources. Ann Microbiol. 2005; 55(2): 119-24.
14. León J, Tapia G. Caracterización parcial y espectro antimicrobiano de sustancias inhibitorias producidas por *Alteromonas marinas*. Rev Peru Biol. 1999; 6 (1): 94 – 103.
15. León J, Pellón F, Unda V, David J, Anaya C, Mendoza V. Producción de enzimas extracelulares por bacterias aisladas de invertebrados marinos. Rev Peru Biol. 2000; 7 (2): 202-10.
16. Pellón F, Orozco R, León J. Bacterias marinas con capacidad antimicrobiana aisladas de moluscos bivalvos en cultivos. Rev Peru Biol. 2002; 8(2): 159-70.
17. Bowman JP. Bioactive compounds synthetic capacity and ecological significance of marine bacterial genus *Pseudoalteromonas*. Mar Drugs. 2007; 5(4): 220 – 241.
18. Lazzarini A, Cavaletti L, Toppo G, Marinelli E. Rare genera of Actinomycetes as potential producers of new antibiotics. Antonie van Leeuwenhoek. 2000; 78(3-4): 399-405.
19. Jayanth K, Jeyasekaran G, Jeya Shakila R. Isolation of marine bacteria, antagonistic to human pathogens. Indian J Marin Sc. 2002; 31(1): 39-44.

Correspondencia: Jorge León Quispe.

Dirección: Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Biológicas, Avenida Venezuela s/n, Lima 1, Perú.

Correo electrónico: jorgeleonq@yahoo.com

Suscríbete en forma electrónica y gratuita a los contenidos de la
Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública,
ingresa a www.ins.gob.pe, selecciona el icono de la revista y
envíanos tus datos.