



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

METABOLITOS SECUNDARIOS OBTENIDOS DE LA FAMILIA MYRISTICACEAE QUE PRODUCEN INHIBICIÓN ENZIMÁTICA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Xiomara Alejandra Cabrera Martínez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Química
Bogotá D.C. Colombia

2019

METABOLITOS SECUNDARIOS OBTENIDOS DE LA FAMILIA MYRISTICACEAE QUE PRODUCEN INHIBICIÓN ENZIMÁTICA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Xiomara Alejandra Cabrera Martínez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Magister en Ciencias - Química

Director:

Qco. M.Sc. Dr. Sc. Luis Enrique Cuca Suarez

Línea de Investigación:

Química de Productos Naturales

Grupo de Investigación:

Estudio Químico y de Actividad Biológica de Rutaceae y Myristicaceae Colombianas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá D.C. Colombia

2019

Mi estrella que brilla en el cielo y guía mis caminos.

Agradecimientos

A Dios por la vida y permitirme vivir este proceso de formación. A toda mi familia por su apoyo, especialmente a mi padre.

A mi director y profesor Luis Enrique Cuca Suárez quien me acepto en este proyecto, y en el grupo de Investigación. Gracias por su orientación, dedicación y sabiduría, por el tiempo y compromiso de asesoramiento en el desarrollo de este trabajo. A los profesores del grupo de investigación de productos naturales de la Universidad Nacional de Colombia por cada uno de sus aportes. A mis compañeras de maestría por sus colaboraciones.

A la Universidad Nacional de Colombia por recibirme en sus aulas y permitirme lograr esta meta.

Resumen

Diferentes especies de la familia Myristicaceae han sido utilizadas con fines medicinales, nutricionales e industriales, mostrando así la importancia y potencial de la familia en diversos campos. El uso medicinal ha sido primordial por diferentes comunidades indígenas y ha venido en aumento como alternativa al tratamiento de enfermedades, por lo cual la investigación se está concentrando en la medicina herbaria y plantas medicinales, siendo este el primer paso para el desarrollo e innovación de fármacos. Entre los tipos de fármacos se destacan los inhibidores enzimáticos, que actúan regulando procesos metabólicos o atacando agentes patógenos.

La presente revisión recopila información de la familia Myristicaceae, incluyendo aspectos de herboristería: fitoquímica, etnobotánica, usos industriales, actividad biológica y metabolitos secundarios que producen inhibición enzimática.

Pretende servir como soporte teórico en futuras investigaciones direccionadas a la identificación, elucidación de metabolitos secundarios de la familia Myristicaceae que produzcan inhibición enzimática, establecimiento de relaciones de estructura actividad y/o acoplamiento molecular.

Palabras clave: (Myristicaceae, inhibición enzimática, metabolitos secundarios.

Abstract

Different species of the Myristicaceae family have been used for medicinal, nutritional and industrial purposes, which demonstrate the importance and potential of the family in many fields. Medicinal use has been essential for different indigenous communities and has increased as an alternative to the treatment of diseases, because of this; the research is focusing on herbal medicine and medicinal plants, the first step for the development and innovation of drugs. Among the types of drugs are enzyme inhibitors, which act by regulating metabolic processes or attacking pathogens. The present review collects information from the Myristicaceae family, including aspects of herbalism: phytochemistry, ethnobotany, industrial uses, biological activity and secondary metabolites that produce enzymatic inhibition.

The present review collects information from the Myristicaceae family, including aspects of herbalism: phytochemistry, ethnobotany, industrial uses, biological activity and secondary metabolites that produce enzymatic inhibition.

It will serve as theoretical support in future research aimed at the identification, elucidation of secondary metabolites of the family Myristicaceae that produce enzymatic inhibition, establishment of structural activity relationships and/or molecular coupling.

Keywords: Myristicaceae, enzymatic inhibition, secondary metabolites.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de gráficas	1
Introducción	1
1. Capítulo 1 Metodología	5
1.1 Revisión bibliográfica	5
2. Capítulo 2 Resultados	7
2.1 Herboristeria	7
2.2 Familia Myristicaceae	7
2.2.1 Clasificación taxonómica	7
2.2.2 Características morfológicas	8
2.2.3 Distribución mundial de la familia Myristicaceae	9
2.2.4 Distribución en Colombia de la familia Myristicaceae	10
2.2.5 Etnobotánica	11
2.2.6 Usos industriales	13
2.3 Fitoquímica de la familia Myristicaceae	14
2.3.1 Lignanós	14
2.3.2 Neolignanós	16
2.3.3 Flavonoides	17
2.3.4 Aceites esenciales	23
2.3.5 Alcaloides	24
2.4 Actividad biológica	24
2.5 Actividad enzimática	25
2.5.1 Inhibición enzimática	26
2.6 Estudios reportados de inhibición enzimática de especies de la familia Myristicaceae	29
2.7 Enzimas inhibidas por metabolitos de especies de Myristicaceae	55
2.8 Actividades biológicas	65
2.9 Resultados por géneros de Myristicaceae	66
2.10 Resultados por organelos de las plantas	67
2.11 Resultados reportados por país	67
3. Conclusiones y recomendaciones	69

XII Metabolitos secundarios obtenidos de la familia Myristicaceae que producen
inhibición enzimática y actividad biológica

3.1	Conclusiones.....	69
3.2	Recomendaciones.....	69
	Bibliografía	71

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. a) Árbol de <i>Iryanthera juruensis</i> , b) Tronco de <i>I. juruensis</i> con puntos glandulares, c) Tronco cortado de <i>Virola elongata</i>	8
Figura 2. Morfología de <i>Myristica fragrans</i>	9
Figura 3. Distribución de la familia Myristicaceae.	10
Figura 4. Distribución de la familia Myristicaceae en Colombia.....	11
Figura 5. Ejemplos de usos industriales de la familia Myristicaceae.	13
Figura 6. Unión de la enzima con el sustrato	25
Figura 7. Tipos de inhibición enzimática: Competitiva, incompetitiva y mixta.....	27

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Distribución mundial de géneros de la familia Myristicaceae por continente.	9
Tabla 2. Información etnobotánica de algunas especies de la familia Myristicaceae	11
Tabla 3. Núcleos estructurales de lignanos y ciclolignanos.....	14
Tabla 4. Información sobre actividad biológica de algunas especies de Myristicaceae...	24
Tabla 5. Clasificación internacional de las enzimas	26
Tabla 6. Estudios reportados de inhibición enzimática de metabolitos y/o extractos de especies de la familia Myristicaceae.	30
Tabla 7. Patentes de compuestos y/o extractos que presentan inhibición enzimática identificado en especies de la familia Myristicaceae.....	50
Tabla 8. Compuestos que presentaron inhibición enzimática	51
Tabla 9. Extractos de especies de la familia Myristicaceae que presentaron inhibición enzimática.....	55
Tabla 10. Enzimas inhibidas por metabolitos de especies de la familia Myristicaceae....	56
Tabla 11. Descripción de enzimas inhibidas por metabolitos de especies de la familia Myristicaceae.	57
Tabla 12. Actividades biológicas reportadas con la búsqueda de inhibición enzimática por la familia Myristicaceae	65

Lista de gráficas

Gráfica 1. Documentos publicados de la familia Myristicaceae por año.	3
Gráfica 2. Documentos publicados de estudios de inhibición enzimática en la familia Myristicaceae, por año.	3
Gráfica 3. Tipo de compuestos identificados en especies de la familia Myristicaceae, que producen inhibición enzimática.	54
Gráfica 4. Reportes de actividades biológicas de la familia Myristicaceae, con relación en la búsqueda de inhibición enzimática.	66
Gráfica 5. Estudios reportados de inhibición enzimática de la familia Myristicaceae por géneros.	67
Gráfica 6. Estudios reportados de inhibición enzimática de la familia Myristicaceae por partes/órganos estudiados.	67
Gráfica 7. Número de estudios de inhibición enzimática de la familia Myristicaceae por países.	68

Introducción

El uso de la medicina alternativa (herbaria, popular, homeopatía y quiropraxia) en el mundo ha venido en aumento posiblemente por la disfunción del paciente con tratamiento convencional como resultado de la ineficacia de algunos procedimientos, efectos adversos, costo, creencias religiosas y visión del mundo, esta continua demanda de terapias alternativas ha tenido efecto en los servicios de salud, por lo cual la investigación se están concentrando en estas alternativas, específicamente en la medicina herbaria y plantas medicinales (Elufioye, Obuotor, Agbedahunsi, & Adesanya, 2016).

Aproximadamente el 15% de las intervenciones de drogas están relacionadas con las plantas, y cerca del 60% de estas fuentes de drogas se concentran sólo en 10 familias taxonómicas, también la mayoría de medicamentos tradicionales a base de plantas que son utilizados por diferentes comunidades no han sido explorados con el fin de obtención de fármacos (Harvey, Edrada-Ebel, & Quinn, 2015).

Las plantas medicinales sirven como punto inicial para el desarrollo e innovación en la obtención de fármacos (Angulo, Rosero, & Gonzalez, 2012). Los fármacos que actúan como inhibidores enzimáticos son los más usados para el tratamiento de diversas enfermedades. En los años de 2006 a 2011 ingresaron en el mercado mundial 149 fármacos biológicos, donde 51 fueron inhibidores enzimáticos; los cuales se utilizan para tratamientos contra el cáncer, alteraciones cardiovasculares, diabetes, infecciones virales y bacterianas (Silverman & Holladay, 2015). Ejemplo de ello, inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa como el compuesto fisostigmina, aislado de *Physostigma venenosum* actúa sobre el sistema nervioso central (Elufioye et al., 2016); y el alcaloide galantamina aislado de las especies *Leucojuma estivum*, *Narcissuss sp.* *Ungernia victoris* y *Lycoris radiata*, se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, poliomielitis y enfermedades neurológicas (Berkov et al., 2009).

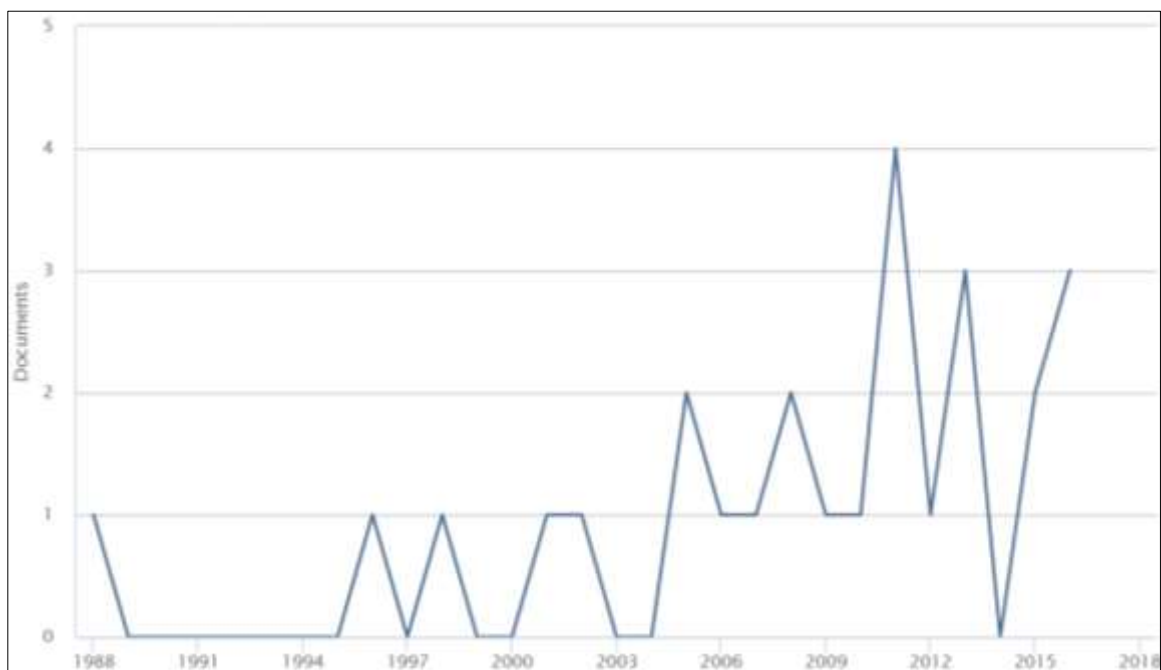
Especies de la familia Myristicaceae son conocidas por sus usos en el campo de la medicina tradicional hasta lo mágico-ritual por parte de comunidades indígenas de la Amazonia y la Orinoquia (Orduz, 2015). Hay diferentes estudios de la familia Myristicaceae que abarcan las actividades y usos de las especies, se destacan los de aplicabilidad en farmacología (evaluada científicamente y en medicina popular); microbiológicos y de utilidad en las industrias (Ruge, Cuca, & Martinez, 1998). También hay estudios que muestran compuestos aislados de *Knema elegans*, *Myristica cinnamomea* y extractos de *Pycnantus angoleis* que pueden actuar como inhibidor enzimático (Deng, Starck, Li, & Hecht, 2005), (Sawadjoon et al., 2002a)

La cienciometría permite el análisis cuantitativo de producción científica, determinando el desarrollo, estructura, dinámica, tendencias y relaciones en torno a esta (Michán & Muñoz-Velasco, 2013). Se realiza un análisis cienciométrico con la base de datos Scopus¹ de los trabajos de investigación reportados de la familia Myristicaceae. La Gráfica 1 muestra que en el año 1937 hay un documento reportado, a partir de los años 70 hay una tendencia de aumento variable, llegando al número máximo en el año 2013 con 37 documentos reportados y para el año 2017 se han reportado 13 trabajos de investigación. En la Gráfica 2 se muestra los reportes de los trabajos realizados sobre inhibición enzimática en la familia Myristicaceae. El primer reporte fue en el año de 1988, el segundo en 1996, se evidencia un aumento hacia el año de 2005 alcanzando el punto máximo en el 2011 con 4 documentos, se distingue que en el año 2014 no hay reporte de estudios en esta área y a la fecha consultada, año 2017, no hay algún reporte.

¹ *Solo se realizó la cienciometría con la base de datos Scopus, porque esta automáticamente genera los análisis estadísticos. Sin embargo en el desarrollo de la monografía se consultan otras bases de datos

Gráfica 1. Documentos publicados de la familia Myristicaceae por año.

Motor de búsqueda utilizado: Myristicaceae en todos los campos. Fuente: <https://www.scopus.com/Scopus> Copyright© 2017

Gráfica 2. Documentos publicados de estudios de inhibición enzimática en la familia Myristicaceae, por año.

Motor de búsqueda utilizado: Myristicaceae + inhibition + enzyme en todos los campos. Fuente: <https://www.scopus.com/Scopus> Copyright© 2017.

Con el análisis cuantitativo se observa que hay un número significativo de estudios de la familia Myristicaceae en diferentes áreas del conocimiento, lo que indica la importancia de esta familia. Respecto a los estudios de inhibición enzimática, el número de publicaciones es reducido, siendo este enfoque de interés para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. Por lo cual surge la necesidad de realizar una monografía que recopile información de la herboristería de la familia Myristicaceae, los estudios reportados de la familia Myristicaceae enfocado a la inhibición enzimática producida por metabolitos secundarios y que generen alguna actividad biológica; para direccionar trabajos de investigación en el área de productos naturales; con la identificación de géneros estudiados de la familia, órganos de las plantas más estudiadas y tendencias en la investigación de la inhibición enzimática.

1. Capítulo 1 Metodología

1.1 Revisión bibliográfica

La búsqueda de bibliografía se realizó con libros especializados, tesis de grado desarrolladas en el grupo de investigación y bases de datos como:

- Scopus: <https://www.scopus.com/>
- ScienceDirect: www.sciencedirect.com/
- Scielo: www.scielo.org/
- Journal of American Chemical Society (ACS): <http://pubs.acs.org/>
- SciFinder: <https://scifinder.cas.org/>
- Scival: <https://www.scival.com>

En las plataformas consultadas se utilizó el motor de búsqueda los comandos: MYRISTICACEAE + INHIBITOR/INHIBITION + ENZYME/ENZYMATIC, también en español MYRISTICACEAE + INHIBIDOR/INHIBICION + ENZIMA/ENZIMATICA. Teniendo en cuenta el análisis cuantitativo de la gráfica 2, donde se observa que hay pocos estudios sobre inhibidores enzimáticos presentes en la familia Myristicaceae, la consulta no se restringió a un tiempo determinado.

La clasificación de la información se realizó de acuerdo a que los estudios enzimáticos correspondieran a actividad de inhibición en especies y extractos de la familia Myristicaceae. La depuración de toda la información se elaboró manualmente

2. Capítulo 2 Resultados

2.1 Herboristeria

La herboristería surge de las tradiciones y prácticas médicas con plantas, que llevaban a cabo las sociedades con el fin de prevenir y tratar enfermedades y mejorar la calidad de vida (*Chevallier, Andrew-Enciclopedia de Plantas Medicinales-Acento Editorial (1997), n.d.*). El término de herboristería también hace referencia a las tiendas donde se venden hierbas y plantas con fines medicinales (“Diccionario de la Lengua Española,” 2001), estas se encuentran en los países de México, Italia, Cuba, Ecuador, Colombia entre otros. La herboristería comprende el estudio de las plantas empleando las disciplinas: Morfología, Taxonomía, Etnobotánica, Fitoquímica, Farmacología, Farmacognosia y Actividad Biológica.

2.2 Familia Myristicaceae

La familia Myristicaceae pertenece al grupo de Angiospermas, plantas con flores. Comprende 21 géneros (“The Plant List,” 2013) distribuidos en los trópicos y característicos de las selvas húmedas de tierras bajas (Taylor & Alvarez, 2000).

2.2.1 Clasificación taxonómica

- Reino: Plantae
- Subreino: Viridiplantae
- Infrareino: Streptophyta (plantas terrestres)
- Superdivisión: Embryophyta
- División: Tracheophyta (Plantas vasculares)
- Subdivisión: Spermatophytina (Plantas con semillas)
- Clase: Magnoliopsida
- Superorden: Magnoliales

- Orden: Magnoliales
- Familia: Myristicaceae (“Integrated Taxonomic Information System (ITIS),” n.d.).

2.2.2 Características morfológicas

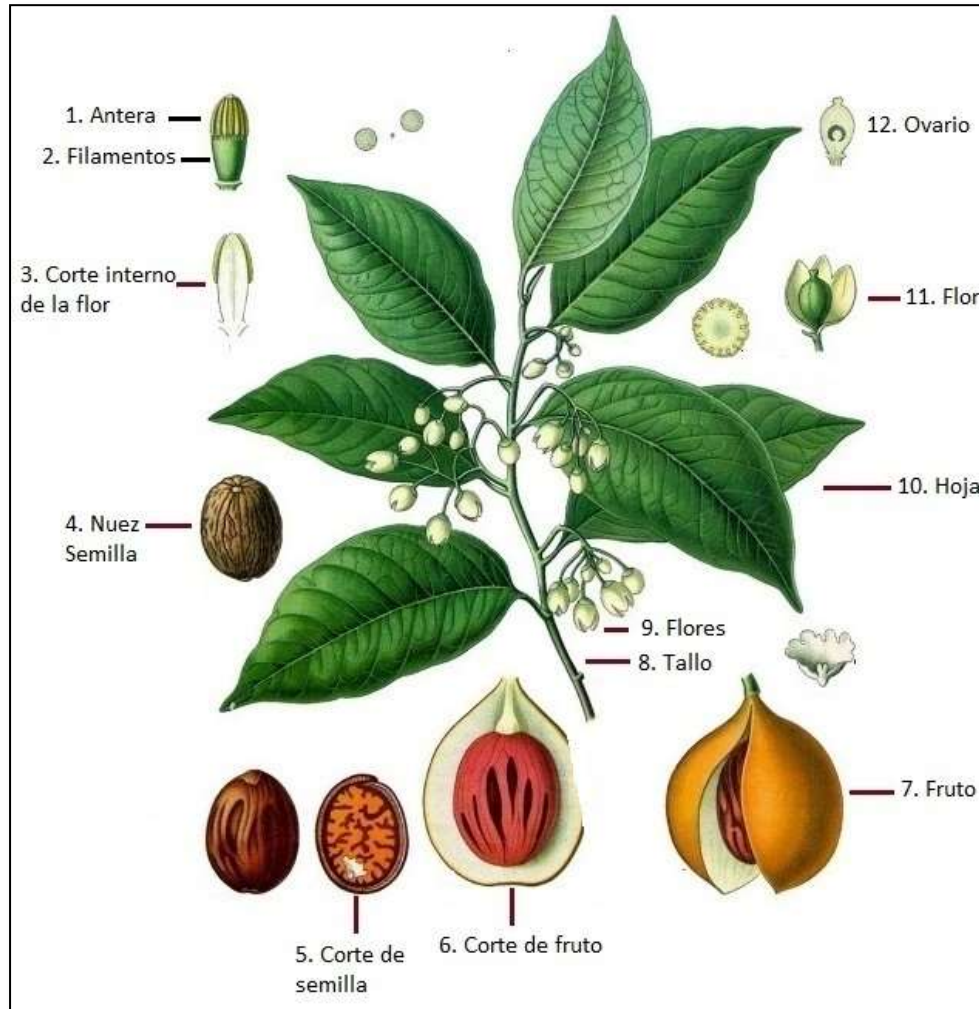
Comprende árboles de gran porte. La mayoría tienen follaje aromático, con puntos glandulares pequeños y transparentes, al ser cortados sus troncos exudan una resina de color rojo o amarillento (Figura 1). Tienen flores pequeñas de color verde o blanco, carecen de pétalo, unisexuales en plantas dioicas. Poseen frutos de carnosos a coriáceos, con una semilla, generalmente encerradas en un arilo carnoso, el cual es usado como condimento (Taylor & Alvarez, 2000). Tienen hojas simples, alternas, dísticas o espiraladas, enteras sin estípulas; especies diferenciadas por la diversidad de tricomas (ramificados, lepidotos, estrellados o dendríticos) (Ureta Adrianzén, 2010). En la Figura 2 se representa la especie *Myristica fragrans* se identifican enumerados los detalles morfológicos, las anteras lateralmente concrecentes (1), filamentos soldados formando una columna (2), la flor de color amarillo pálido con forma de campana (3), (9), (11), tiene ovario súpero, estigma lobulado (12); el fruto ovalado amarillo con cáscara carnosa (6, 7) que en el interior tiene una semilla cubierta por un arilo de color rojizo (4 - 6), hojas perennes dispuestas de manera alterna (10) que nacen del tallo leñoso (8).

Figura 1. a) Árbol de *Iryanthera juruensis*, b) Tronco de *I. juruensis* con puntos glandulares, c) Tronco cortado de *Virola elongata*.



Fuente: a) https://www.kew.org/science/tropamerica/imagedatabase/large1/cat_single1-2207.htm
b) <https://www.kew.org/science/tropamerica/neotropikey/families/images/Myristicaceae/Iryanthera%20juruensis%201347.JPG>
c) <https://www.kew.org/science/tropamerica/neotropikey/families/images/Myristicaceae/Virola%20elongata%20435.JPG>

Figura 2. Morfología de *Myristica fragrans*.



Fuente: https://en.wikipedia.org/wiki/Myristica_fragrans#/media/File:Myristica_fragrans_-_K%C3%B6hler%E2%80%93Medizinal-Pflanzen-097.jpg

2.2.3 Distribución mundial de la familia Myristicaceae

La familia Myristicaceae se distribuye en los continentes de Asia, África y América, en la Tabla 1 se muestra la distribución por géneros en cada continente.

Tabla 1. Distribución mundial de géneros de la familia Myristicaceae por continente.

CONTINENTE	GÉNEROS
Asia	<i>Endocomia, Horsfieldia, Gymnacrantera, Knema, Myristica, Paramyristica</i>
África	<i>Maulotchia, Brochoneura, Doyleanthus, Cephalosphaera, Staudtia, Pycnanthus, Coelocaryon, Haematodendron, Scyphocephallum</i>
América	<i>Otoba, Osteophloeum, Iryanthera, Bicuida, Virola, Compsonera</i>

La zona de distribución de la familia Myristicaceae es en las regiones tropicales y subtropicales de Asia, África, Madagascar, Centro y Suramérica, como se muestra resaltado en color verde en la Figura 3.

Figura 3. Distribución de la familia Myristicaceae.

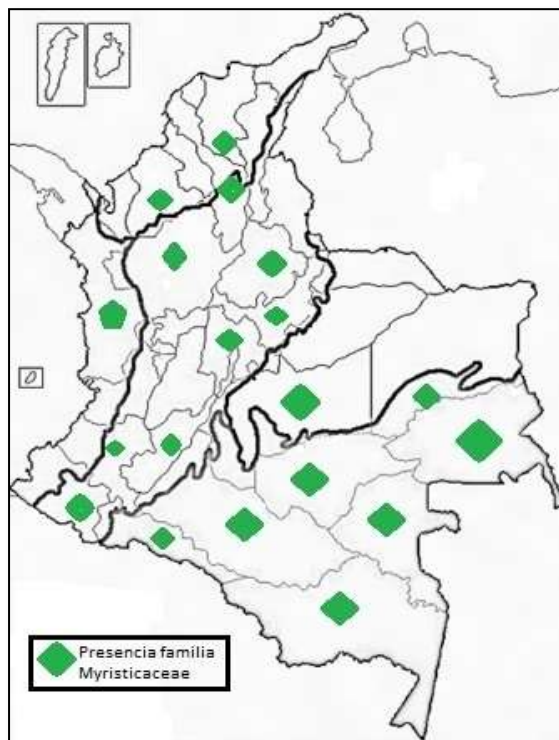


Fuente: http://www.thecompositaehut.com/www_tch/images/webcurso_spv/mapas/myristicaceae.jpg

2.2.4 Distribución en Colombia de la familia Myristicaceae

El centro de distribución en la región de América se localiza en el occidente de la Amazonia, donde están unas 90 especies de cinco géneros endémicos de la región. En Colombia crecen 67 especies en la Amazonia y el Chocó, y otras se encuentran en las pendientes de los valles interandinos (Calderón et al., 2007). Estos géneros son: *Compsonoura*, *Iryanthera*, *Osteophloeum*, *Otoba* y *Virola*. En la Figura 4 se muestra los departamentos donde se han encontrado especies de la familia Myristicaceae.

Figura 4. Distribución de la familia Myristicaceae en Colombia.



Fuente: Adaptación del autor a partir de (R. Bernal, Gradstein, & Celis, 2015)

2.2.5 Etnobotánica

Especies de la familia Myristicaceae son utilizadas en medicina popular, generalmente en forma de infusiones, decocciones y cataplasmas, para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, infecciones y enfermedades de la piel entre otros usos. En la Tabla 2, se presenta información etnobotánica de algunas especies de la familia Myristicaceae.

Tabla 2. Información etnobotánica de algunas especies de la familia Myristicaceae

Especie	Usos	Órgano	Referencia
<i>Horsfieldia irya</i>	Infecciones intestinales	Hojas, corteza	(Gonzalez et al., 2002)
	Llagas y granos	Corteza	
<i>Virola calophylla</i>	Los indígenas de la Amazonia colombiana usan preparados en forma de rapé, conocido como yakeé, para producir efectos alucinógenos o como narcótico.	Corteza	(Ruge et al., 1998), (Alvarez, Cuca, & Martinez, 1985)
<i>Virola michelli</i>	Enfermedades de la piel	Hojas	(Carvalho et al., 1999)

Especie	Usos	Órgano	Referencia
<i>Virola oleifera</i>	Conocida como ucuuba-branca, utilizada para aliviar los trastornos gástricos-intestinales, como antiinflamatorio, cicatrizante, para estimular la memoria y la inteligencia cerebral.	Hojas	(Azevedo, Santos, De Miranda, & Ferri, 1997)
<i>Virola sebifera</i>	Fabricación de jabones de tocador por el alto contenido de trimiristina y laurodimiristina. Su grasa se utiliza para curar el reumatismo	Hojas	(Martínez V., Aldana J., & Cuca S., 1999)
<i>Virola surinamensis</i>	Úlcera, gastritis, inflamación estomacal y cáncer	Corteza	(Hiruma-Lima et al., 2009)
<i>Pycnantus angolensis</i>	Úlcera, hemorroides, potenciador de la memoria y anti-envejecimiento	Hojas	(Elufioye et al., 2016)
	Ictericia, tuberculosis	Tallo	
	En las islas de Santo Tomé y Príncipe para el tratamiento de la malaria y las fiebres, en otros países para tratar las infecciones fúngicas de la piel	Corteza Hojas	(Abrantes et al., 2008)
	Dolor de muelas, dolor de cabeza, dolor de garganta, úlceras y heridas.	Corteza	(Sofidiya & Awolesi, 2015)
<i>Iryanthera juruensis</i>	Infecciones estomacales, heridas e infecciones de la piel	Hojas y látex	(Bascope & Sterner, 2006)
<i>Iryanthera laevis</i>	Se conoce en el Caquetá como "OTOBA" o "KIMO" y en San Martín (Meta) como "MAMITA", donde comen el arilo del fruto en forma de un preparado azucarado.	Fruto	(J. Martínez & Cuca, 1989)
<i>Iryanthera polyneura</i>	Los indios maku de la cuenca de Apaporis (Amazonia) trituran las hojas y preparan un yeso para el tratamiento de heridas e infecciones de estas.	Hojas	(De Almeida et al., 1979)
<i>Iryanthera megistophylla</i>	Se utiliza en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea por los afrocolombianos en la costa del Pacífico de Colombia.	Hojas y látex	(Ming et al., 2002)
<i>Iryanthera ulei</i>	Esta planta se utiliza tradicionalmente para tratar diarrea, infecciones orales, malaria y anemia.	Fruto	(Cuca, Bernal, Coy, & Coy, 2009)
<i>Myristica argentea</i>	Especia y estimulante aromático del aceite esencial se utiliza en medicina popular tradicional en Asia sudoriental		(Filleur, Pouget, Allais, Kaouadji, & Chulia, 2002)
<i>Myristica dactyloides</i>	En Sri Lanka, se utilizan como un gargarismo para las enfermedades bucales y varias partes del árbol se utilizan como medicina en el tratamiento del ganado.	Corteza Tallo Hojas	(Herath & Priyadarshini, 1997)

Especie	Usos	Órgano	Referencia
<i>Myristica fragrans</i>	Escalofríos, fiebre, reumatismo, bronquitis, dolor torácico. La nuez es utilizada en culinaria para dar sabor y olor a algunas comidas.	Semilla	(Longuefosse & Nossin, 1996)
<i>Knema furfuraceae</i>	Tratamiento de llagas, acné y cáncer.	Corteza	(Akhtar et al., 2011)
<i>Otoba parvifolia</i>	Los indios waorani de la Amazonía ecuatoriana muelen la corteza y la resina roja de la misma, para tratar infecciones causadas por ácaros y hongos.	Corteza	(Weniger et al., 2001)
<i>Osteophloeum platyspermum</i> <i>Virola duckei</i>	La comunidad de los Quijos-Quichua del Ecuador utiliza las cortezas como fuentes de una savia psicoactiva. Y otros pueblos indígenas preparan tabaco psicoactivo a partir de la corteza y la savia.	Corteza	(Bennett & Alarcón, 1994)

2.2.6 Usos industriales

El uso primario de las Miristicáceas es maderable. Las especies llamadas cuángares o castaños, son explotadas para madera de aserrío, extracción de pulpa de papel, en industrias locales para la elaboración de palos de escoba, traperos y para cajas de frutas y verduras. Como fuente de alimento para comunidades rurales o para comunidades indígenas. El árbol de *Myristica fragrans* se cultiva principalmente por su semilla, conocida como "nuez moscada" la cual es utilizada como condimento para carnes, legumbres, embutidos y bebidas. La pulpa del fruto es usada en la elaboración de jugos, jaleas, etc. (Roth & Lindorf, 2014). Con la especie *Virola sebifera*, se fabrican jabones de tocador y manteca para el cabello por su alto contenido de grasas como los compuestos trimiristina y laurodimiristina (Martínez V. et al., 1999).

Figura 5. Ejemplos de usos industriales de la familia Myristicaceae.



a) Madera obtenida de *Virola* sp. b) Condimento nuez moscada de *Myristica fragrans*, c) Manteca para el pelo de *Virola sebifera*. Fuente:

a) <http://maderasulamerica.galeon.com/productos1516688.html>

b) <http://tiendademarcas.com/index.php/mercado/condimentos/nuez-moscada-6x16-oz.html>

c) <https://www.etsy.com/es/listing/504107502/manteca-de-ucuuba-mantequilla-brasilena>

2.3 Fitoquímica de la familia Myristicaceae

Múltiples metabolitos secundarios se han identificado de especies de Myristicaceae, siendo representativos de tipo: lignanos, neolignanos, flavonoides, terpenos, alcaloides y compuestos aromáticos.

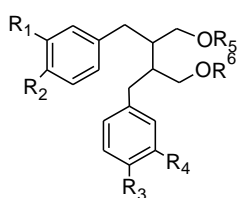
2.3.1 Lignanos

Proceden biosintéticamente de la vía del ácido shikímico, se forman por acoplamiento de dos unidades de fenilpropano enlazadas por el átomo central de sus cadenas laterales. Se dividen en lignanos simples y ciclolignanos (Tabla 3), los primeros presentan solamente una unión C-C a través de las posiciones 8 y 8' de sus cadenas laterales y los ciclolignanos resultan de la formación de otro enlace adicional C-C, creando un nuevo anillo (Boluda, Duque, & Aragón, 2005).

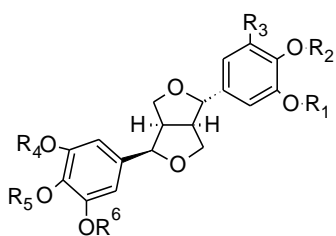
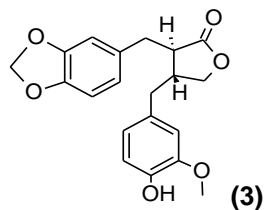
Tabla 3. Núcleos estructurales de lignanos y ciclolignanos

LIGNANOS	Dibencilbutano	Dibencilbutiolactona Lignanolidos	Tetrahidrofurano Epoxilignano	Furofurano Bisepoxilignano
CICLOLIGNANOS	Ariltetrahidronaftaleno	Arildihidronaftaleno	Arinaftaleno	Dibencilciclooctenos

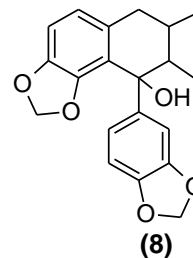
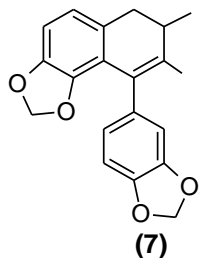
De la especie *Virola sebifera* se identificaron: diacetato de rac-(8 α ,8' β)-4,4'-dihidroxi-3,3'-dimetoxilignan-9,9'-diil (**1**), diacetato de rac-(8 α ,8' β)-4-hidroxi-3-metoxi-3',4'-metilenodioxilignan-9,9'-diil (**2**), (8R,8'R)-4'-hidroxi-3'-metoxi-3,4-metilenodioxilignan-9,9'-olida (haplomyrfolina) (**3**) (Martínez V. et al., 1999). Y los lignanos furofuranicos (+)-sesamina (**4**), (+)-kobusina (**5**), (+)-eudesmina (**6**) (Martínez V, Cuca, & Martínez, 1985); (Rotz R., Cuca S., & Martínez V., 1987).



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	OMe	OH	OH	OMe	Ac	Ac
2	OMe	OH	O-CH ₂ -O		Ac	Ac

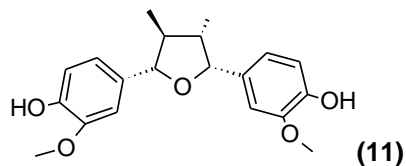
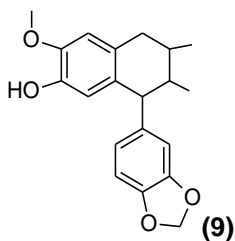


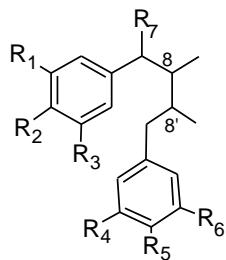
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
4		-CH ₂ -	H		-CH ₂ -	H
5		-CH ₂ -	H	Me	Me	H
6	Me	Me	H	Me	Me	H



Del extracto etanólico de *Virola calophylla* se elucidó Otobaeno (**7**) y Hidroxiotoboina (**8**) (Ruge, Cuca, & Martínez, 1998); el compuesto último también se identificó en la especie *Osteophloeum sulcatum* (Martinez, Cuca, & Rodriguez, 1994).

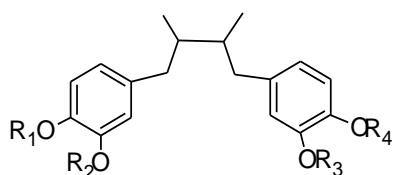
De la especie *Osteophloeum sulcatum* se aislaron los lignanos: otobafenol (**9**), Ácido (-) dihidroguayarético (**10**), verrucosina (**11**), rel (7S, 8S, 8'R) -7-hidroxi-3,4-3',4'-dimetilenodioxi-8,8'-lignano (saururinol) (**12**) (Martinez et al., 1994).



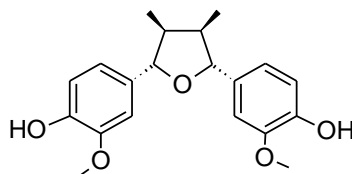


10	(8 <i>R</i> , 8' <i>R</i>), R ₁ =R ₄ =OMe, R ₂ =R ₅ =OH, R ₃ =R ₆ =R ₇ =H
12	(7 <i>S</i> , 8 <i>S</i> , 8' <i>R</i>), R ₁ -R ₂ =R ₄ -R ₅ =OCH ₂ O, R ₃ =R ₆ =H, R ₇ =OH

De las especies *Virola calophylla* y *calophylloidea* se identificaron los lignanos: calofina (**13**), calofilina (**14**), ácido meso-dihidroguayarético (**15**), y austrobailignano (**16**) (Alvarez et al., 1985).



13	<i>rel</i> (8 <i>R</i> , 8' <i>S</i>); R ₁ +R ₂ =CH ₂ , R ₃ =Me, R ₄ =H
15	(8 <i>R</i> , 8' <i>S</i>); R ₁ =R ₄ =H, R ₂ =R ₃ =Me
16	<i>rel</i> (8 <i>R</i> , 8' <i>R</i>); R ₁ +R ₂ =CH ₂ , R ₃ =Me, R ₄ =H

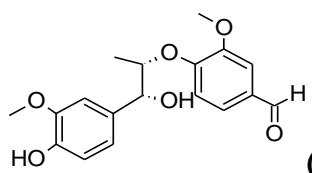


(14)

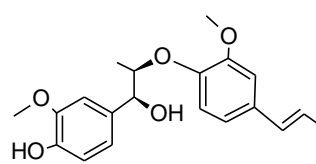
2.3.2 Neolignanos

Metabolitos secundarios que comprenden unidades C6-C3 unidos por posiciones diferentes a las 8-8' (Boluda et al., 2005).

En la especie *Iryanthera ulei*, se aislaron los neolignanos de tipo 8-O-4-: Irianteral (**17**) y machilina C (**18**) (F. A. Bernal & Cuca Suárez, 2009).

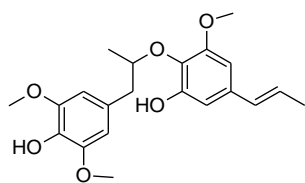


(17)

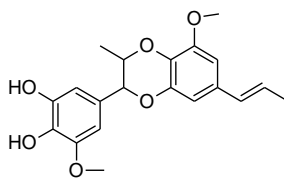


(18)

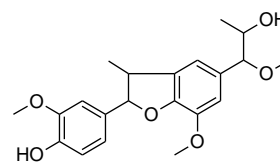
De la especie *Virola pavanis* se identificaron los compuestos 8,4'-oxyneolignano (**19**), eusiderina E (**20**) y 4',7-epoxi-8,3'-neolignano, fragransol A (**21**) (Ferri & Barata, 1992).



(19)



(20)

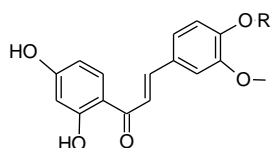


(21)

2.3.3 Flavonoides

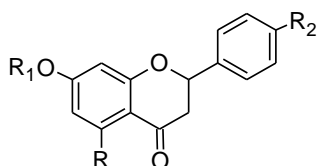
Metabolitos secundarios formados por dos núcleos fenólicos conectados por tres unidades de carbono C6-C3-C6. En las especies de la familia Myristicaceae se han encontrado flavonoides de tipo: chalconas, flavanonas, flavonas, dihidroflavonoles, flavonoles, flavanos, flavan-3-ols, 1,3-diarilpropanos (virolanos), 1,3-diaril-2-propanoles (virolanoles), dihidrochalconas, isoflavonas y pterocarpanos (Martínez Valderrama, 2000).

Dos chalconas se han sido aisladas de la especie *Iryanthera polyneura*, diferenciadas por el grupo metil e hidroxil en el C4, 4,2',4'-trihidroxi-3-metoxidihidrochalcona (**22**), 2',4'-dihidroxi-3,4-dimetoxidihidrochalcona (**23**) (De Almeida et al., 1979).



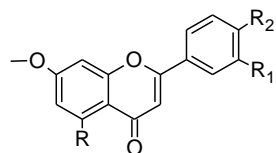
22	H
23	Me

La flavanona pinocembrina, 1-(2',4'-dihroxifenil)-3-(3'',4''-metilendioxfenil)-propano (**24**) fue aislada de hojas y raíces de *Iryanthera polyneura* (De Almeida et al., 1979) y 7,4'-dimetoxiflavanona (**25**) se identificó en la especie *Virola carinata* (Gottlieb, Maia, & de S. Ribeiro, 1976).



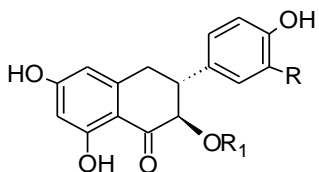
	R	R ₁	R ₂
24	OH	H	H
25	H	Me	OMe

Flavonas se aislaron de la especie de *Virola venosa*: 7,4'-dimetoxiflavona (**26**), 7,4'-dimetoxi-3'-hidroxiflavona (**27**), 7,3',4'-trimetoxiflavona (**28**), 7-metoxi-3',4'-metilendioxflavona (**29**) (Kato, Yoshida, & Gottlieb, 1992).

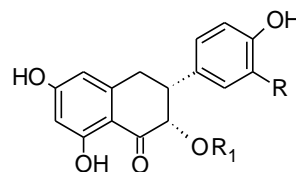


26	R= H, R ₁ = H, R ₂ = OMe
27	R= H, R ₁ = OH, R ₂ = OMe
28	R= H, R ₁ = OMe, R ₂ = OMe
29	R = H, R ₁ = R ₂ = -OCH ₂ O

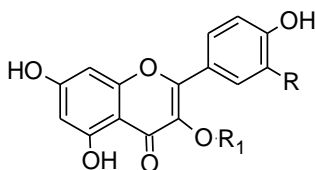
En la especie *Iryanthera sagotiana*, se identificaron dihidroflavonoles de tipo 3-O- α -L-ramnosildihidroflavonoles, engeletina (**30**), astilbina (**31**), isoengeletina (**32**), isoastilbina (**33**) y flavonoles 3-O- α -L-ramnosilflavonoles, afzelina (**34**), quercitrina (**35**) (Silva, Yoshida, & Kato, 1997).



30	R= H, R ₁ = Rha
31	R= OH, R ₁ = Rha

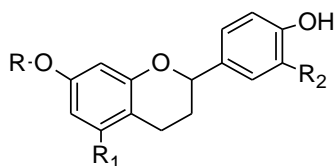


32	R= H, R ₁ = Rha
33	R= OH, R ₁ = Rha



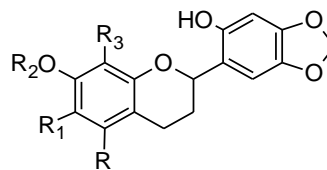
34	R= H, R ₁ = Rha
35	R= OH, R ₁ = Rha

Flavanas han sido identificados de las especies *Knema autrosiamensis* 7-4'-dihidroxi-3'-metoxiflavana (**36**) (González, Pinto, Kijjoa, Anantachoke, & Herz, 1993), de *Virola calophylloidea* (\pm)-4'-hidroxi-3',7-dimetoxiflavana (**37**) (Martínez V. & Cuca, 1987), de *Iryanthera coriacea* (\pm)-3',4'-dihidroxi-5,7-dimetoxiflavana (**38**) (Franca, Diaz, Gottlieb, & De Paula Rosa, 1974), de *Iryanthera grandis* (**36**) y (\pm)-5,7-dimetoxi-4'-hidroxiflavana (**39**) (Diaz D. & De Diaz, 1986), de *Iryanthera juruensis* 2'-hidroxi-7-metoxi-4',5'-metilendioxiflavana (**40**) (Franca et al., 1974), de *Iryanthera laevis* 7,2'-dihidroxi-6,8-dimetil-4',5'-metilendioxiflavana (**41**), 7,2'-dihidroxi-5,8-dimetil-4',5'-metilendioxiflavana (**42**), 5,2'-dihidroxi-7-metoxi-6,8-dimetil-4',5'-metilendioxiflavana (**43**) (Raimundo Braz Filho, Da Silva, & Gottlieb, 1980).

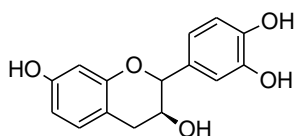


	R	R ₁	R ₂
36	H	H	OMe
37	Me	H	OMe
38	Me	OMe	OH
39	Me	OMe	H

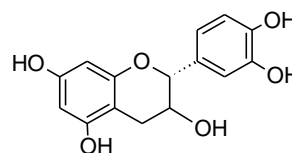
	R	R ₁	R ₂	R ₃
40	H	H	Me	H
41	H	Me	H	Me
42	Me	H	H	Me
43	OH	Me	Me	Me



Flavan-3-oles se han aislado de *Virola elongata* (-) fisetinidol (**44**) (Anake, Astrae, Otto, & Hugo, 1981) y (-) epicatequina (**45**) de las semillas de *Myristica fragrans* (Gopalarkishnan & Mathews, 1983).

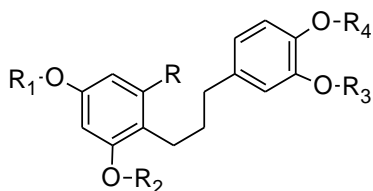


(44)

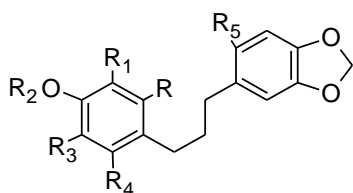


(45)

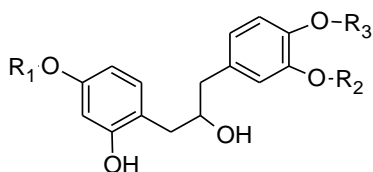
Los compuestos de tipo 1-3-diarilpropanos y 1,3 diaril-2-propanoles fueron encontrados principalmente en el género *Virola* por lo cual se conocen como virolanos y virolanoles respectivamente (R. Braz Filho, Leite, & Gottlieb, 1973). 15 virolanos (**46-60**) y 3 virolanoles (**61, 62, 63**) (Anake et al., 1981), se han reportado en el género *Virola*, *Iryanthera* y *Knema* (Martínez Valderrama, 2000).



	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
46	H	H	Me	H	Me
47	H	H	Me	Me	H
48	H	Me	H	Me	H
49	H	Me	H	H	Me
50	OMe	Me	H	Me	H

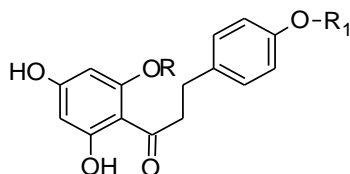


	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
51	H	H	H	H	OH	H
52	H	H	Me	H	OH	H
53	H	H	H	H	OH	OMe
54	H	H	Me	H	H	OH
55	H	H	H	Me	OH	OMe
56	H	Me	Me	H	OH	OH
57	H	Me	H	H	OMe	OH
58	H	Me	H	Me	OH	OH
59	OMe	Me	H	Me	OH	OH
60	OMe	H	Me	H	OH	H

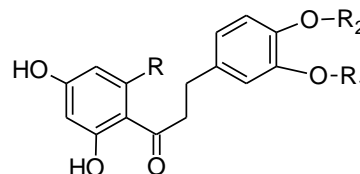


	R ₁	R ₂	R ₃
61	H	-CH ₂ -	H
62	H	Me	H
63	Me	Me	H

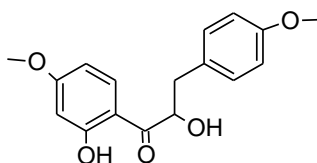
Las dihidrochalconas (**64-67**) han sido reportadas en *Iryanthera sagotiana* (Silva et al., 1997) (**68**) en *I. polyneura* (De Almeida et al., 1979), en *I. laevis* (**69, 70**) (J. Martínez & Cuca, 1989). En el género *Virola*, se identificó (\pm)- α -hidroxidihidrochalcona (**71**) en la especie *V. calophylloidea* (Martínez V. & Cuca, 1987), y *V. surinamensis* (Lopes, Kato, & Yoshida, 1999). El primer biflavonoide 3',3''-bis-2',4',6'-Trihidroxi-4-metoxidihidrochalcona (**72**), de la familia Myristicaceae se aisló de las hojas de *Iryanthera sagotiana* (Silva et al., 1997).



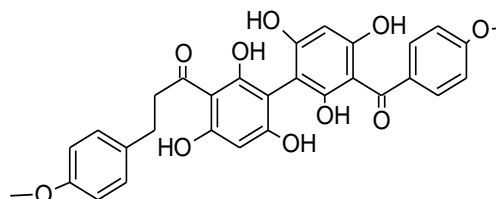
64	R=H, R ₁ =Me
65	R= Me, R ₁ = H
66	R= Me, R ₁ = Me
67	R= Glu, R ₁ = Me



68	R= H, R ₁ = Me, R ₂ = H
69	R= OMe, R ₁ = Me, R ₂ = Me
70	R= OMe, R ₁ = R ₂ = -OCH ₂ O-

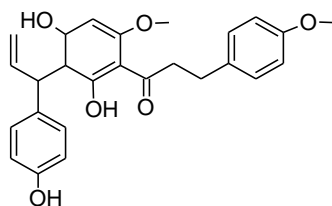


(71)

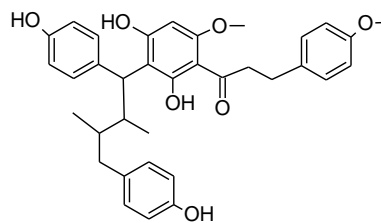


(72)

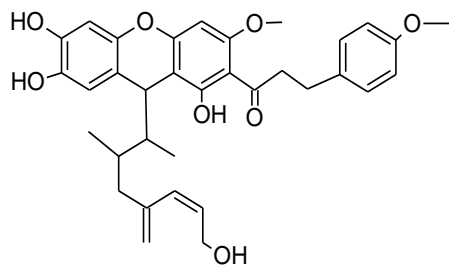
Las isoflavonas son características de esta familia conocidas como Iryanterinas identificadas exclusivamente en especies del genero *Iryanthera*, diferenciadas por una letra de la A a la J. En la especie *I. laevis* se identificaron (**73-A**), (**74-B**), (**75-C**), (**76-D**), (**77-E**) (Garzon, Guarin, Martinez, & Cuca, 1987), (J. Martínez & Cuca, 1989); de *I. paraensis* (**78-F**) (Conserva, Yoshida, Gottlieb, Martinez V, & Gottlieb, 1990); en *I. grandis* se identificaron (**79-G**), (**80-H**), (**81-I**), (**82-J**) (Silva, Cavalheiro, Yoshida, & Gottlieb, 1995).



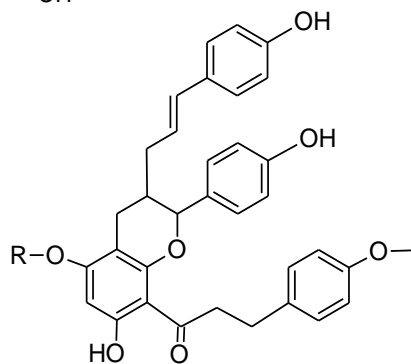
(73-A)



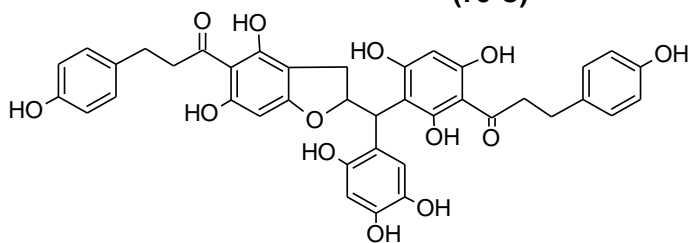
(74-B)



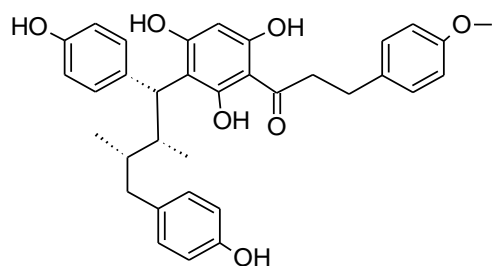
76-D	R=H
77-E	R=Me



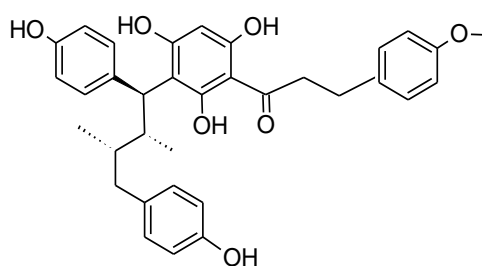
(75-C)



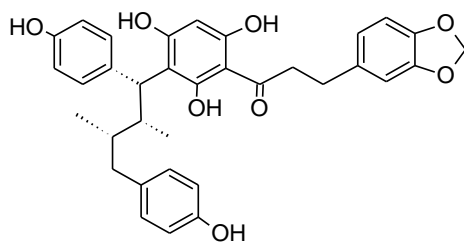
(78-F)



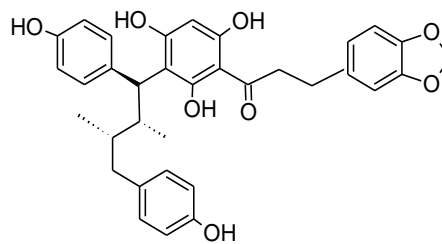
(79-G)



(80-H)

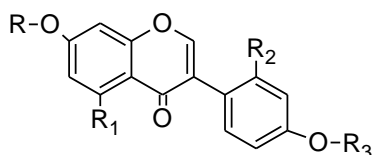


(81-I)

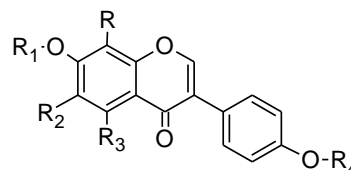


(82-J)

Los flavonoides de tipo isoflavonas son también característicos de la familia Myristicaceae, se han identificado en diferentes especies del genero *Virola*, *Knema*, *Otoba*, *Pycnantus* (Martínez Valderrama, 2000). De la especie *V. caducifolia* se aislaron: 5,7-dihidroxi-4'-metoxiisoflavona (biochanina) (**83**), 5,7,2'-trihidroxi-4'metoxiisoflavona (**84**), 5,7-dihidroxi-2',4'-dimetoxiisoflavona (**85**) (Braz, Pedreira, Gottlieb, & Maia, 1976); en la especie *V. surinamensis* se elucidó (**83**), 7-hidroxi-4'-metoxiisoflavona (**86**), 2'-hidroxi-7,4-dimetoxiisoflavona (**89**) (Lopes et al., 1999); en *V. carinata* 7,2'-dihidroxi-4'metoxi isoflavona (**87**), 5,7,4'-trihidroxi isoflavona (**88**), 5,4'-dihidroxi-7-metoxi isoflavona (**90**) (Benavides, 1999); en *Otoba parvifolia* se identificó (**83**) y (**90**) (Devia & Martinez, 1999); de la especie *V. surinamensis* se identificó 5,7-dihidroxi-4',6-dimetoxi isoflavona (**91**) (De Almeida Blumenthal, Da Silva, & Yoshida, 1997); en *Knema glomerata* se aisló 7-hidroxi-4'-metoxi isoflavona (**92**) (Zeng, Gu, Fang, & McLaughlin, 1994).

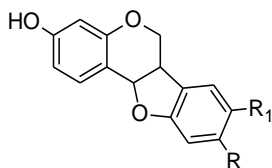


	R	R ₁	R ₂	R ₃
83	H	OH	H	Me
84	H	OH	OH	Me
85	H	OH	OMe	Me
86	H	H	H	Me
87	H	H	OH	Me
88	H	OH	H	H
89	Me	H	OH	Me



	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
90	H	Me	H	OH	H
91	H	H	OMe	OH	Me
92	OMe	H	H	H	Me

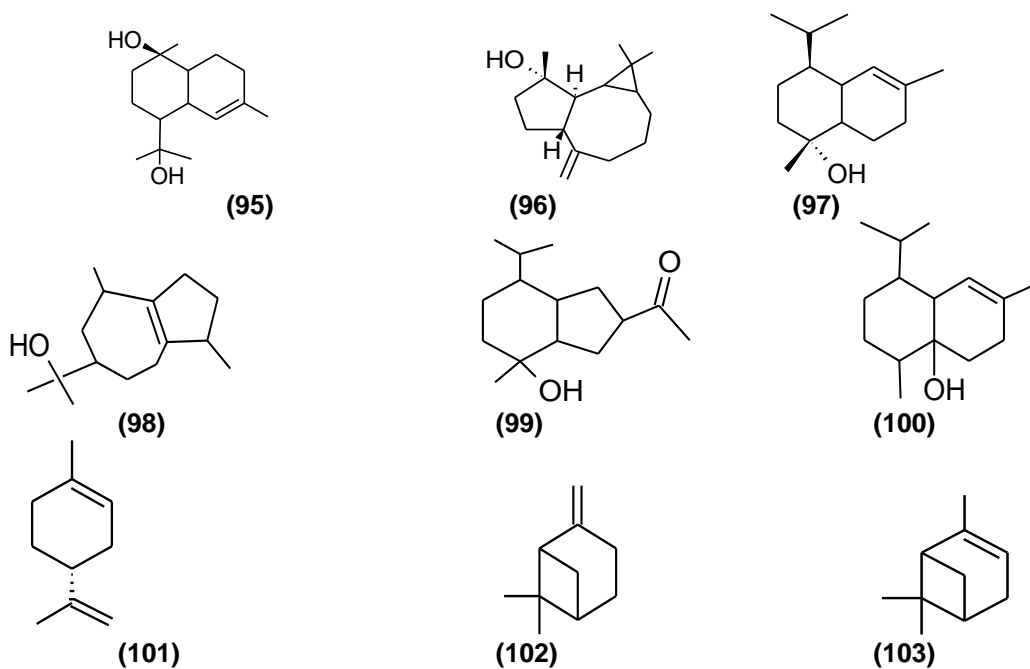
De las hojas de *Osteophloeum platyspermum* se aislaron dos pterocarpanos, (±)-3-dimetilhomoptero carpina conocida también como medicarpina (**93**) y (±)-maackiaina (**94**) (Braz, Gottlieb, Moraes, Pedreira, & Pinto, 1977).



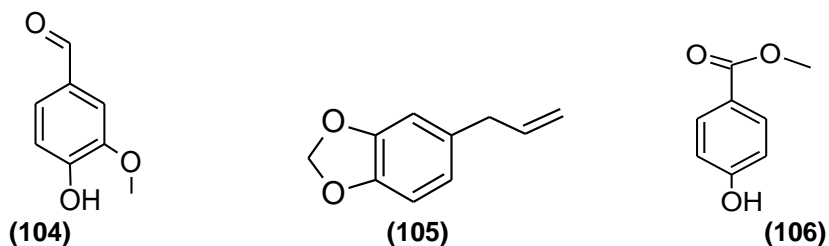
93	R= OMe, R ₁ = H
94	R=R ₁ = -OCH ₂ O-

2.3.4 Aceites esenciales

Están constituidos por una variedad de compuestos químicos volátiles, principalmente terpenos, así como compuestos aromáticos y alifáticos. Se determinó que el aceite esencial de los frutos de *Iryanthera ulei* son fuente de compuestos de tipo sesquiterpeno destacándose: α -muurolol (**95**), espatulenol (**96**) α -cadinol (**97**), guaiol (**98**), oplopanone (**99**), 1,10-diepicubanol (**100**) y limoneno (**101**) (Cuca et al., 2009). Aceites esenciales de las hojas de *Osteophloeum platyspermum* se identificaron cincuenta terpenos de los cuales 44,00% correspondieron a monoterpenos y 56,00% a sesquiterpenos. Los principales compuestos aislados de este estudio fueron (**101**), β -pineno (**102**) y α -pineno (**103**) (Suffredini et al., 2016).

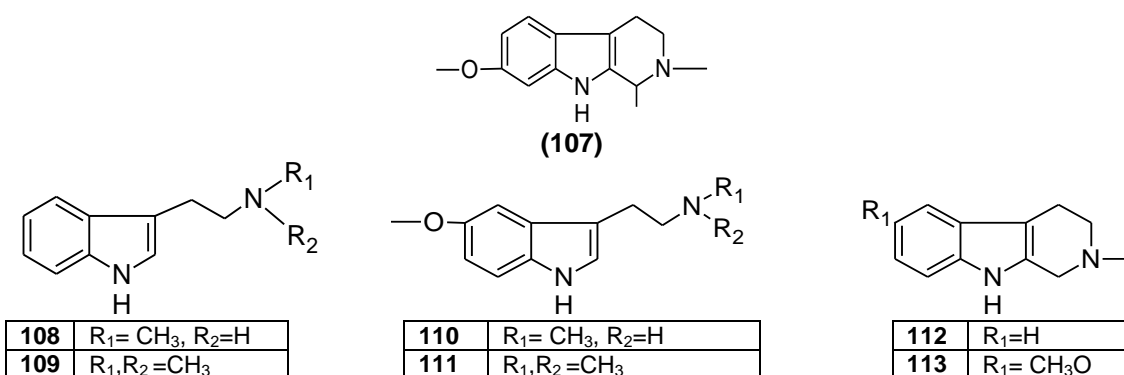


De la especie *Virola calophylla* se determinaron los compuestos aromáticos Vainillina (**104**), Safrol (**105**) y Metilparabeno (**106**) (Ruge et al., 1998).



2.3.5 Alcaloides

Se caracterizan por tener un nitrógeno heterocíclico. En la especie *Viola theidora*, se identificaron los alcaloides: 2-Metil-tetrahidroharmina (**107**), N-Metilriptamina (**108**), N,N-Dimetilriptamina (**109**), 5-Metoxi-N-metilriptamina (**110**), 5-Metoxi-N,N-dimetilriptamina (**111**), 2-Metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (**112**), 2-Metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbolina (**113**); en *Viola calophylla* (**108**, **109**, **111**); en *Viola rufula* (**108**, **109**, **110**, **113**); en *Viola multinervia* y *Viola venosa* (**109**, **111**) (Agurell, Holmstedt, Lindgren, & Schultes, 1969).



2.4 Actividad biológica

La Tabla 4 muestra información respecto a estudios reportados de diferentes actividades biológicas de algunas de las especies de la familia Myristicaceae.

Tabla 4. Información sobre actividad biológica de algunas especies de Myristicaceae

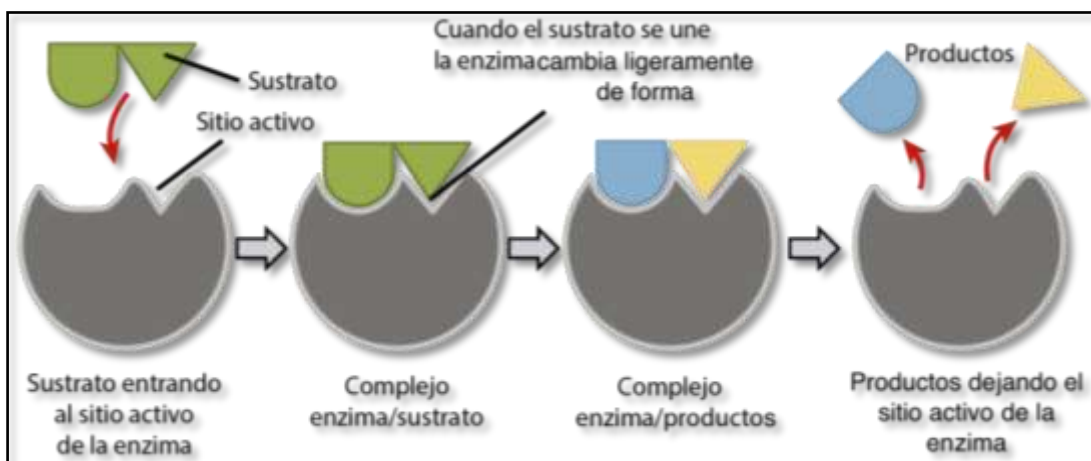
ACTIVIDAD	ESPECIE	ORGANO	REFERENCIA
Antimicrobiana	<i>Iryanthera ulei</i>	Fruto	(Cuca et al., 2009)
	<i>Viola calophylla</i>	Hojas	(Ruge et al., 1998)
Antifúngica	<i>Viola oleifera</i>	Arilos	(Sartorelli, Young, & Kato, 1998)
	<i>Viola surinamensis</i>	Raíces	(Lopes et al., 1999)
	<i>Viola callophylla</i>	Hojas, corteza, madera	(Orduz, 2015)
	<i>Viola carinata</i>		
	<i>Viola elongata</i>		
<i>Viola peruviana</i>			

ACTIVIDAD	ESPECIE	ORGANO	REFERENCIA
Antioxidante	<i>Myristica malabarica</i>	Fruto	(Patro, Bauri, Mishra, & Chattopadhyay, 2005)
	<i>Myristica máxima</i>	Corteza	(Othman et al., 2016)
	<i>Virola callophylla</i>	Hojas, corteza, madera	(Orduz, 2015)
	<i>Virola carinata</i>		
	<i>Virola elongata</i>		
	<i>Virola peruviana</i>		
Antiinflamatoria	<i>Virola michelli</i>	Hojas	(Carvalho et al., 1999)
Antileishmanial	<i>Virola pavanis</i>	Hojas	(Barata et al., 2000)
	<i>Virola surinamensis</i>	Hojas	
Antiulcerogénica	<i>Virola surinamensis</i>	Resina	(Hiruma-Lima et al., 2009)
Actividades antinociceptivas y antiulcerosas	<i>Pycnantus angolensis</i>	Corteza del tallo	(Sofidiya & Awolesi, 2015)
Antiplasmodial Antimalaria	<i>Pycnantus angolensis</i>	Corteza del tallo	(Abrantes et al., 2008)
Citotoxicidad	<i>Virola surinamensis</i>	Hojas	(Stecanella et al., 2013)

2.5 Actividad enzimática

Las enzimas son proteínas, catalizadores de los sistemas biológicos, determinan la pauta de las transformaciones químicas. Se caracterizan por tener poder catalítico y especificidad (Berg, Tymoczko, & Stryer, 2007). Suministran un ambiente específico dentro del cual una reacción determinada puede transcurrir a mayor velocidad. Las reacciones catalizadas enzimáticamente ocurren dentro de los límites de un dominio de la enzima llamado sitio activo. La molécula que se une al sitio activo y que se transforma en el proceso catalítico se denomina sustrato (Nelson & Cox, 2005). La Figura 6 ilustra el proceso de interacción entre enzima y sustrato.

Figura 6. Unión de la enzima con el sustrato



Fuente: <https://archive.cnx.org/contents/b3304c49-0416-40cf-ad66-d55a1f5c17e4@8.html>

De acuerdo a la acción catalítica específica las enzimas se clasifican como se muestra en la Tabla 5 (Nelson & Cox, 2005).

Tabla 5. Clasificación internacional de las enzimas

No.	Clase	Tipo de reacción catalizada
1	Oxidorreductasas	Transferencia de electrones (iones hidruro o átomos de H)
2	Transferasas	Reacciones de transferencia de grupos
3	Hidrolasas	Reacciones de hidrólisis (transferencia de grupos funcionales al agua)
4	Liasas	Adición de grupos a dobles enlaces, o formación de dobles enlaces por eliminación de grupos
5	Isomerasas	Transferencia de grupos dentro de moléculas dando formas isoméricas
6	Ligasas	Formación de enlaces C-C, C-S, C-O, y C-N mediante reacciones de condensación acopladas a rotura de ATP.

2.5.1 Inhibición enzimática

La inhibición enzimática ocurre cuando un compuesto afecta el proceso catalítico; impidiendo el metabolismo de los sustratos para esa enzima y la transformación de los sustratos para generar productos (Silverman & Holladay, 2015).

En muchos casos, los inhibidores pueden actuar como agentes farmacéuticos importantes, actuando mediante dos posibles mecanismos dependientes del tipo de interacciones enzima sustrato: inhibidores reversibles e irreversibles.

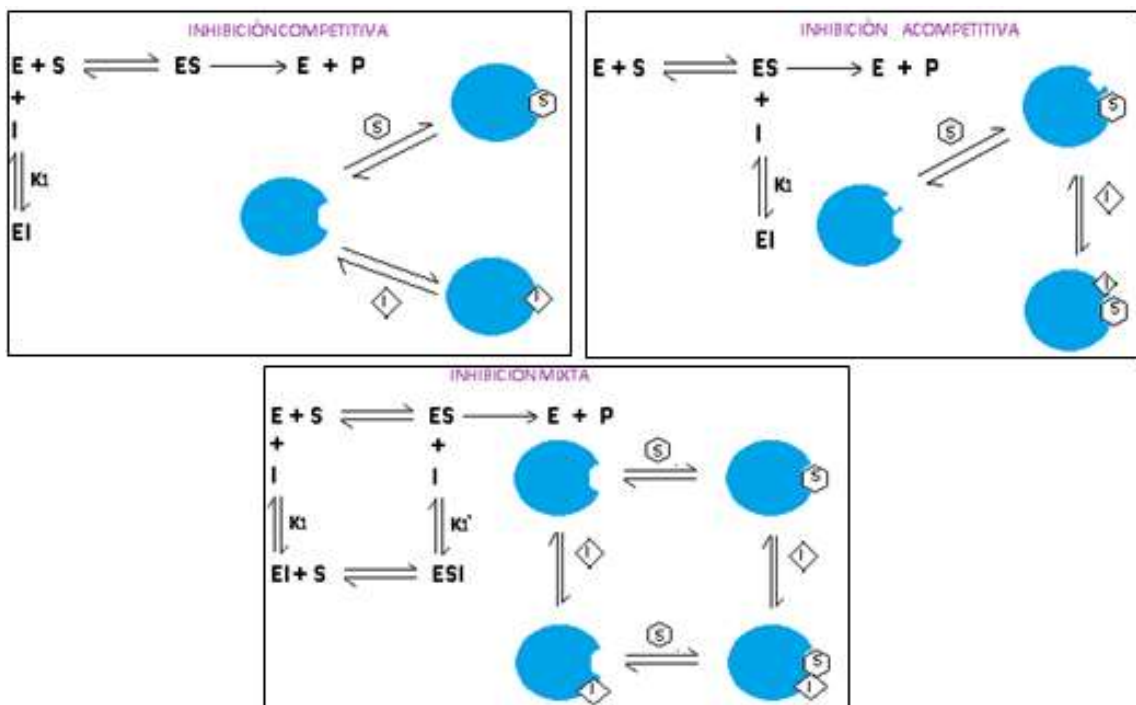
Inhibición reversible: Se distinguen de tipo competitiva, acompetitiva y mixta (Figura 7).

Un inhibidor competitivo compite con el sustrato por el sitio activo de la enzima; mientras el inhibidor ocupa el sitio activo, impide la fijación del sustrato.

Un inhibidor acompetitivo es el que se une a un sitio distinto al que se fija el sustrato y a diferencia del inhibidor competitivo, solo se une al complejo enzima-sustrato.

Un inhibidor mixto también se fija a un sitio distinto al del sustrato, pero se fija tanto a la enzima como al complejo enzima-sustrato. Los inhibidores irreversibles destruyen un grupo de la enzima que es fundamental para su actividad, o aquellos que forman una asociación no covalente muy estable (Nelson & Cox, 2005).

Figura 7. Tipos de inhibición enzimática: Competitiva, acompetitiva y mixta.



Fuente: (Nelson & Cox, 2005).

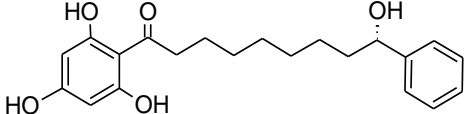
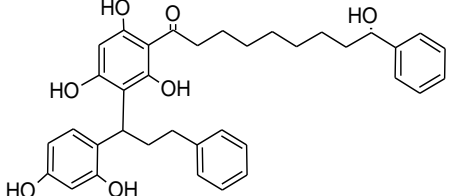
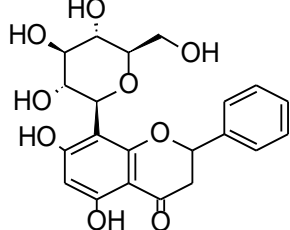
La inhibición enzimática es importante para el desarrollo de fármacos, porque actúa como regulador en los casos donde haya estados de enfermedad, ya sea por deficiencia

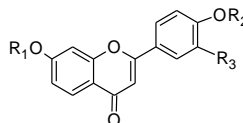
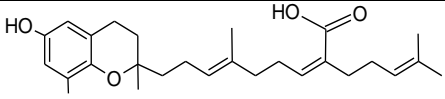
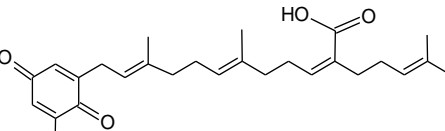
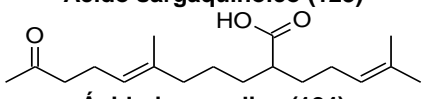
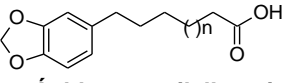
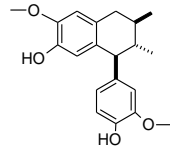
del sustrato, o exceso de metabolitos (productos). Un ejemplo ocurre por la disminución de la concentración de ácido γ -aminobutírico (GABA) en el cerebro, que produce convulsiones. La inhibición de la enzima que degrada GABA, es decir, GABA amino-transferasa (GABA-AT), conduce a un efecto anticonvulsivo (Silverman & Holladay, 2015).

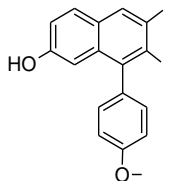
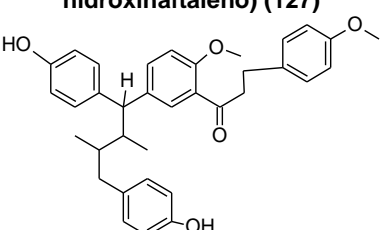
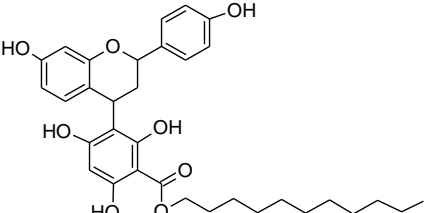
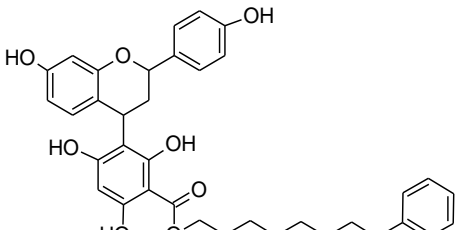
2.6 Estudios reportados de inhibición enzimática de especies de la familia Myristicaceae

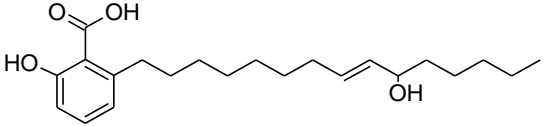
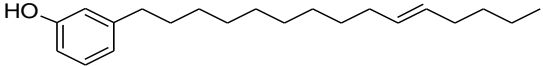
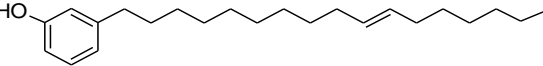
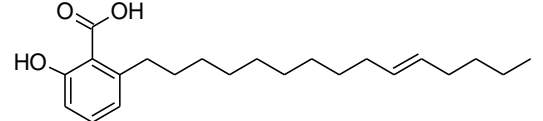
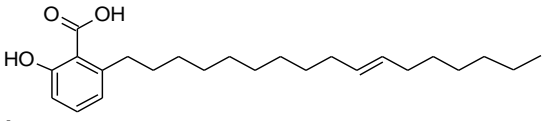
Se obtuvo un total de 33 estudios reportados y dos patentes sobre inhibición enzimática de especies de la familia Myristicaceae. En la Tabla 6 se muestra los reportes encontrados por especie, indicando la enzima potencialmente inhibida, estudios de actividad biológica, el país donde se desarrolló, el órgano que fue estudiado, compuestos aislados y/o extractos evaluados, las referencias bibliográficas. Posterior a ello se describe un estudio de inhibición realizado con compuestos sintéticos ya identificados en especies de la familia Myristicaceae. Y en la Tabla 7 se muestra las descripciones de las patentes encontradas.

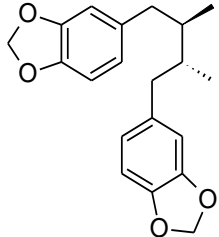
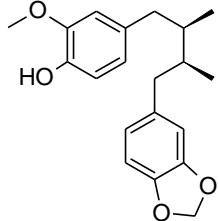
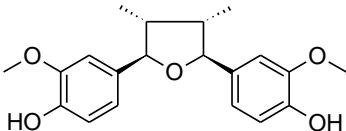
Tabla 6. Estudios reportados de inhibición enzimática de metabolitos y/o extractos de especies de la familia Myristicaceae.

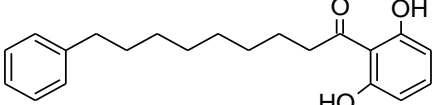
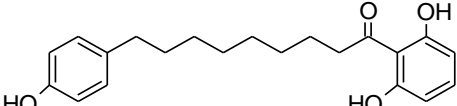
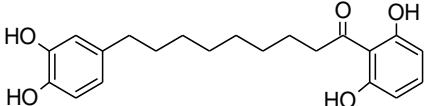
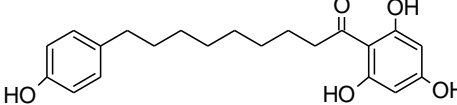
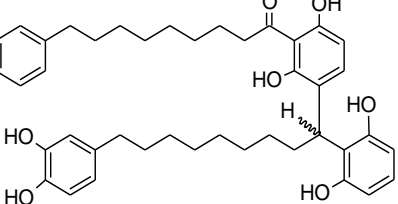
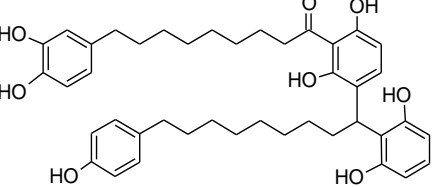
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<i>Horsfieldia macrobotrys</i>	α -glucosidasa	Antioxidante Antidiabética	Tailandia	Corteza	 <p>Horsfieldona A (114)</p>  <p>Maingayona D (115)</p>  <p>8-C-β-D-glucopiranosilpinocembrina (116)</p>	(Ramadhan & Phuwapraisirisan, 2015)
<i>Horsfieldia superba</i>	Acetilcolinesterasa	_____	Malasia	Corteza	<p>Extracto de cloroformo</p> <p>Extracto de acetato de etilo</p>	(Al-Mekhlafi et al., 2013)

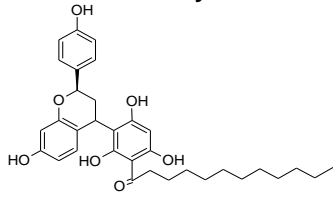
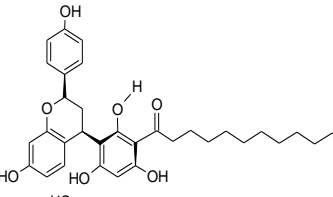
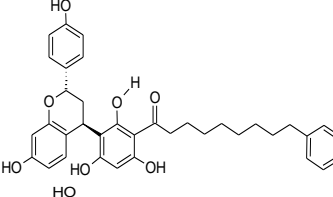
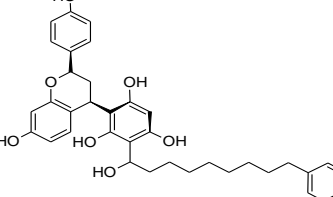
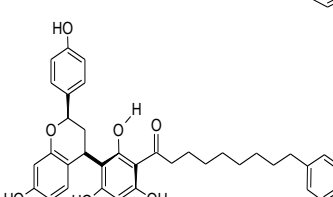
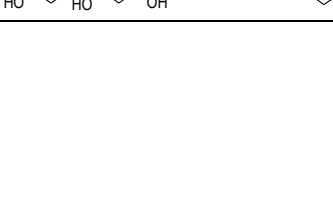
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.																								
<i>Iryanthera juruensis</i>	Ciclooxigenasas (COX-1 -2)	Antioxidante	Brasil	Hojas Semillas	<p>Extracto metanólico de hojas</p> <p>Extracto hexano de semillas</p>  <table border="1" data-bbox="1171 451 1726 609"> <thead> <tr> <th>DEOXIFLAVONAS (HOJAS)</th> <th>R₁</th> <th>R₂</th> <th>R₃</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>7,4'-dimetoxiflavona (117)</td> <td>CH₃</td> <td>CH₃</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Fasciculiferina (118)</td> <td>CH₃</td> <td>CH₃</td> <td>OCH₃</td> </tr> <tr> <td>Titonina (119)</td> <td>CH₃</td> <td>CH₃</td> <td>OH</td> </tr> <tr> <td>Farnisina (120)</td> <td>H</td> <td>CH₃</td> <td>OH</td> </tr> <tr> <td>7,4'-dihidroxiflavona (121)</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> </tbody> </table>	DEOXIFLAVONAS (HOJAS)	R ₁	R ₂	R ₃	7,4'-dimetoxiflavona (117)	CH ₃	CH ₃	H	Fasciculiferina (118)	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	Titonina (119)	CH ₃	CH ₃	OH	Farnisina (120)	H	CH ₃	OH	7,4'-dihidroxiflavona (121)	H	H	H	(Silva, Zhang, Santos, Bolzani, & Nair, 2007)
					DEOXIFLAVONAS (HOJAS)	R ₁	R ₂	R ₃																						
					7,4'-dimetoxiflavona (117)	CH ₃	CH ₃	H																						
					Fasciculiferina (118)	CH ₃	CH ₃	OCH ₃																						
					Titonina (119)	CH ₃	CH ₃	OH																						
					Farnisina (120)	H	CH ₃	OH																						
					7,4'-dihidroxiflavona (121)	H	H	H																						
					 <p>Sargacromenol (122)</p>																									
					 <p>Ácido sargaquinoico (123)</p>																									
					 <p>Ácido juruenolico (124)</p>																									
 <table border="1" data-bbox="1591 1075 1736 1156"> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>n = 12</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>n = 14</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>n = 16</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ácidos ω- arilalkanoicos (125)</p>	A	n = 12	B	n = 14	C	n = 16																								
A	n = 12																													
B	n = 14																													
C	n = 16																													
 <p>Guaiacina (126)</p>																														

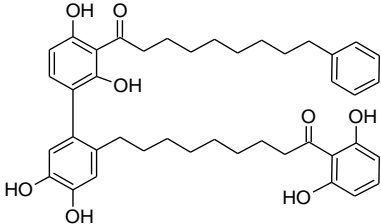
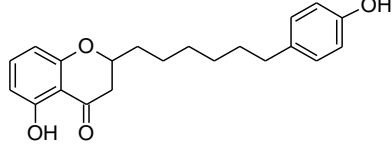
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<i>Iryanthera megistophylla</i>	Acetilcolinesterasa	Antibacterial Antifúngica Antiviral	Canadá	Corteza	 Megisignano (2,3-dimetil-4-(4-metoxifenil)-6-hidroxi-naftaleno) (127)  Iryanterina K (128)	(Ming et al., 2002)
<i>Knema elegans</i>	ADN Polimerasa β	_____	Estados Unidos	Corteza	 (+)-Myristinina A (129)  (+)-Myristinina D (130)	(Deng et al., 2005)

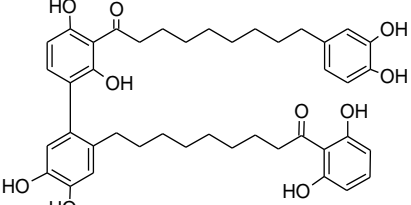
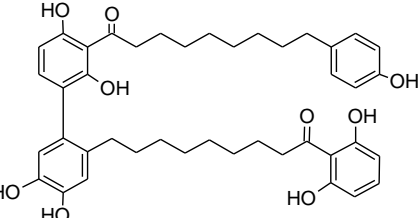
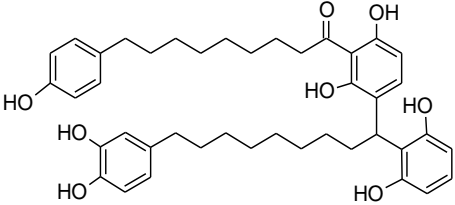
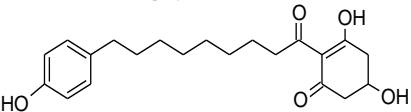
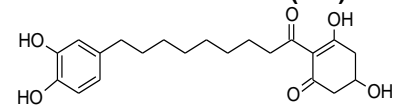
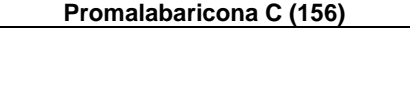
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<p><i>Knema laurina</i></p>	<p>Acetilcolinesterasa</p>	<p>_____</p>	<p>Malasia</p>	<p>Corteza</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(+)Ácido -2-hidroxi-6-(10'-hidroxipentadec-8'(E)-enil)benzoico (131)</p>  <p>3-pentadec-10'(Z)-enilfenol (132)</p>  <p>3-heptadec-10'(Z)-enilfenol (133)</p>  <p>Ácido 2-hidroxi-6-(pentadec-10'(Z)-enil) benzoico (134)</p>  <p>Ácido 2-hidroxi-6-(10'(Z)-heptadecenil) benzoico (135)</p> </div>	<p>(Akhtar et al., 2011)</p>

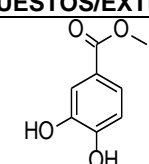
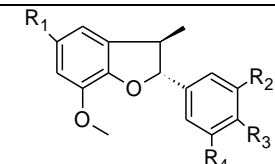
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<i>Myristica argentea</i>	Anti-17 β -hidroxisteroide dehidrogenasa Anti-aromatasa	Antioxidante Anti proliferativa	Francia	Semilla	 <p>Treo-austrobailignano-5 (136)</p>  <p>Eritro-austrobailignano-6 (137)</p> <p>Ácido meso-dihidroguaiaretico (15)</p>  <p>Malabaricanona-A (Nectandrina B) (138)</p>	(Filleur, Le Bail, Duroux, Simon, & Chulia, 2001)

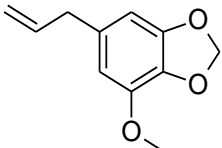
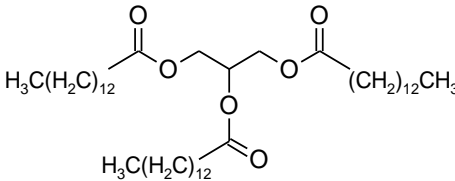
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<p><i>Myristica cinnamomea</i></p>	<p>Acetilcolinesterasa Butirilcolinesterasa</p>	<p>—————</p>	<p>Malasia</p>	<p>Frutos</p>	<p>Extracto de acetato de etilo</p> <div style="text-align: center;">  <p>Malabaricon A (139)</p>  <p>Malabaricon B (140)</p>  <p>Malabaricon C (141)</p>  <p>Malabaricon E (142)</p>  <p>Maingayona A (143)</p>  <p>Maingayona B (144)</p> </div>	<p>(Abdul Wahab et al., 2016)</p>

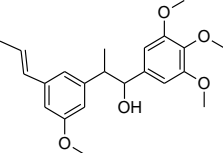
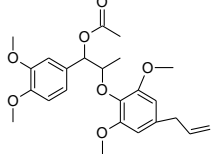
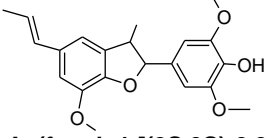
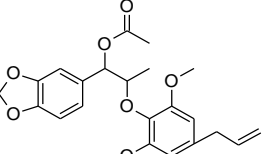
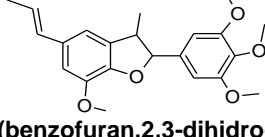
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<i>Myristica cinnamomea</i>	Ciclooxigenasa-2	Antifúngica	Tailandia	Frutos	<p>Myristinina A (129)</p> 	(Sawadjoon et al., 2002b)
					<p>Myristinina B (145)</p> 	
					<p>Myristinina C (146)</p> 	
					<p>Myristinina D (147)</p> 	
					<p>Myristinina E (148)</p> 	
					<p>Myristinina F (149)</p> 	

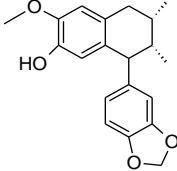
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<p><i>Myristica cinnamomea</i></p>	<p>α-glucosidasa</p>	<p>_____</p>	<p>Malasia</p>	<p>Corteza</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Giganteona D (150)</p>  <p>Cinnamomeona (151)</p> </div>	<p>(Sivasothy, Loo, Leong, Litaudon, & Awang, 2015)</p>

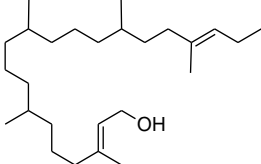
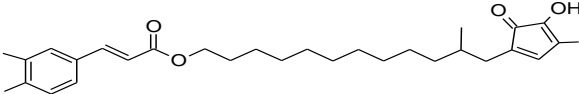
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<i>Myristica crassa</i>	Acetilcolinesterasa	_____	Francia	Hojas Frutos	<p data-bbox="1205 228 1696 280">Malabaricona A (139), Malabaricona B (140) Malabaricona C (141) Maingayona B (144)</p>  <p data-bbox="1339 505 1562 532">Giganteona A (152)</p>  <p data-bbox="1339 756 1562 784">Giganteona C (153)</p>  <p data-bbox="1339 1016 1562 1044">Maingayona C (154)</p>  <p data-bbox="1310 1154 1591 1182">Promalabaricona B (155)</p>  <p data-bbox="1310 1292 1591 1320">Promalabaricona C (156)</p> 	(Maia et al., 2008)

ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.																																			
<i>Myristica fatua</i>	α-glucosidasa	Antioxidante	Indonesia	Corteza	 <p>3,4-dihidroxibenzoato de metilo (157)</p>	(Megawati et al., 2017)																																			
<i>Myristica fragrans</i>	Óxido nítrico inducible sintasa	_____	China	Semillas	 <table border="1" data-bbox="1155 600 1743 1023"> <thead> <tr> <th></th> <th>R₁</th> <th>R₂</th> <th>R₃</th> <th>R₄</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Licarina B (158)</td> <td>CH=CH-CH₃</td> <td colspan="2">OCH₂O</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3'-metoxilicarina B (159)</td> <td>CH=CH-CH₃</td> <td colspan="2">OCH₂O</td> <td>OCH₃</td> </tr> <tr> <td>Mirisfrageal A (160)</td> <td>CHO</td> <td colspan="2">OCH₂O</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Isodihidrocainatidina (161)</td> <td>CH₂CH=CH₂</td> <td>OCH₃</td> <td>OH</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Dehidrodiisoeugenol (162)</td> <td>CH=CH-CH₃</td> <td>OCH₃</td> <td>OH</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Mirisfrageal B (163)</td> <td>CHO</td> <td colspan="2">OCH₂O</td> <td>OCH₃</td> </tr> </tbody> </table>		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Licarina B (158)	CH=CH-CH ₃	OCH ₂ O		H	3'-metoxilicarina B (159)	CH=CH-CH ₃	OCH ₂ O		OCH ₃	Mirisfrageal A (160)	CHO	OCH ₂ O		H	Isodihidrocainatidina (161)	CH ₂ CH=CH ₂	OCH ₃	OH	H	Dehidrodiisoeugenol (162)	CH=CH-CH ₃	OCH ₃	OH	H	Mirisfrageal B (163)	CHO	OCH ₂ O		OCH ₃	(Cao, Yang, Xu, & Li, 2013)
						R ₁	R ₂	R ₃	R ₄																																
					Licarina B (158)	CH=CH-CH ₃	OCH ₂ O		H																																
					3'-metoxilicarina B (159)	CH=CH-CH ₃	OCH ₂ O		OCH ₃																																
					Mirisfrageal A (160)	CHO	OCH ₂ O		H																																
					Isodihidrocainatidina (161)	CH ₂ CH=CH ₂	OCH ₃	OH	H																																
	Dehidrodiisoeugenol (162)	CH=CH-CH ₃	OCH ₃	OH	H																																				
Mirisfrageal B (163)	CHO	OCH ₂ O		OCH ₃																																					
Ácido graso amida hidrolasa	_____	Estados Unidos	Semillas	<p>Extracto de diclorometano</p> <p>Extracto de acetato de etilo</p>	(El-Alfy, Joseph, Brahmbhatt, Akati, & Abourashed, 2016)																																				
monoacilglicerol lipasa	_____																																								

ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
	Aminopirina N-demetilasa Hexobarbital hidroxilasa	_____	Corea	Semillas	 <p>Myristicina (164) Licarina-B (158) Dehidrodiisoeugenol (162)</p>	(Hyun Shin, Nam Kim, & Sick Woo, 1988)
	Acetilcolinesterasa Fosfatasa ácida Fosfatasa alcalina	_____	India	_____	 <p>Trimiristina (165)</p>	(Jaiswal, Kumar, Singh, & Singh, 2009)
	Ácido graso sintasa	_____	China	Semillas	Extracto etanólico	(Jiang et al., 2015)
	Óxido Nítrico Sintasa (NOS) ciclooxigenasa-2 (COX-2)	Antiinflamatoria	Corea	Semillas	Malabaricona C (141)	(Kang, Tae, Min, Choe, & Lee, 2012)
	Elastasa	Antiinflamatoria	Corea del Sur	Semillas	Extracto metanólico	(Lee, Kim, Cho, & Choi, 1999)
	Sulfotransferasa (SULT)	_____	Países bajos	Arilo del fruto	Extracto metanólico	(Martati et al., 2014)

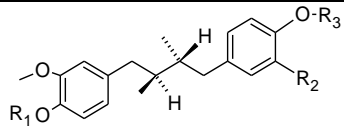
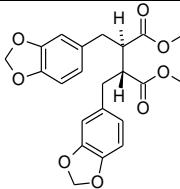
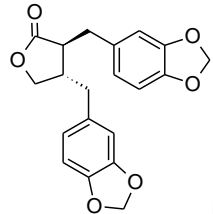
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
	<p>PARP-1 Poli (adenosina 50- difosfato (ADP)- ribosa) pollmerasa 1</p>	<p>_____</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Arilo del fruto</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(S) 1-(3,4,5-trimethoxyfenil)-2-(3-metoxi-5-(prop-1-il)fenil)-propan-1-ol (166)</p>  <p>benzenemetanol; a-[1-[2,6-dimetoxi-4-(2-propen-1-il)fenoxi]etil]-3,4-dimetoxi-1-acetato (167)</p>  <p>Odoratisol A, (fenol, 4-[(2S,3S)-2,3-dihidro-7-metoxi-3-metil-5-(1E)-1-propenil-2-benzofuranil]-2,6-dimetoxi) (168)</p>  <p>1,3-benzodioxato-5-metanol,a-[1-[2,6-dimetoxi-4-(2-propenil)fenoxi]etil]-acetato (169)</p>  <p>Licarina C; (benzofuran,2,3-dihidro-7-metoxi-3-metil-5-(1E)-1-yl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)) (170)</p> <p>Nectandrina B (138)</p> </div>	<p>(Muñoz Acuña, Carcache, Matthew, & Carcache De Blanco, 2016)</p>
	<p>Óxido nítrico sintasa</p>	<p>_____</p>	<p>Corea</p>	<p>Semilla</p>		<p>(Hien et al., 2011)</p>

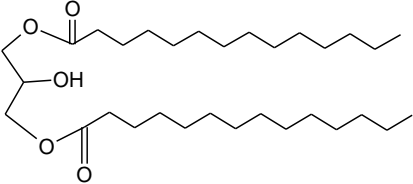
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
	Fosfatasa acida Fosfatasa alcalina	_____	India	Semillas	Extracto etanólico	(Sharma & Kumar, 2007)
	Tirosina fosfatasa 1B	_____	Corea	Semilla	Acido meso-dihidroguaiaretico (15) Otobafenol (9)	(Yang et al., 2006)y
<i>Myristica fragrans</i>	Uroquinasa	_____	Indonesia	Semillas	 Macelignano (8R,8S)-7-(3,4-metilenedioxifenil)-7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8,8-dimetilbutano (171)	(Yanti, 2010)
<i>Myristica malabarica</i>	Ciclooxigenasas (COX 1-2)	Antiulcerogénica	India	Corteza de fruta seca	Malabaricona B (140) Malabaricona C (141)	(Banerjee, Bauri, Guha, Bandyopadhyay, & Chattopadhyay, 2008)
	Prolil endopeptidasa	_____	Japon	Tronco	Extracto metanólico	(Khanom, Kayahara, & Tadasa, 2000)

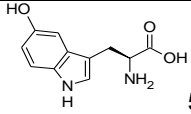
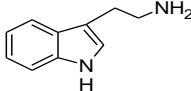
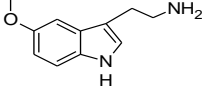
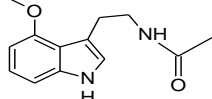
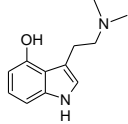
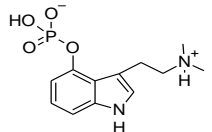
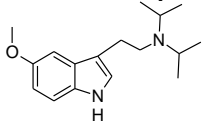
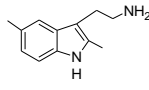
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<i>Pycnanthus angolensis</i>	Acetilcolinesterasa Butirilcolinesterasa	_____	Nigeria	Hojas	<p>Extracto metanólico</p> <p>Extracto de hexano</p> <p>Extracto de acetato de etilo</p>  <p>Eluptol (2E, 18E)-3,7,11,15,18-pentametilhenicosa-2,18-dien-1-ol (172)</p>  <p>Omifoato A [12-(4-hidroxi-3-metil-oxo-ciclopenta-1,3-dien-1il)-11-metil-dodecil](E)-3-(3,4-dimetilfenil)prop-2-enoato (173)</p>	(Elufioye, Obuotor, Agbedahunsi, & Adesanya, 2016)

ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS Extracto CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH (1:1)	REF.
	H ⁺ -ATPasa	Antimicrobiana antifúngica, antimicobacterial	Camerún	Raíces	<p data-bbox="1283 282 1591 386"></p> <p data-bbox="1163 391 1734 444">3,4-dimetoxi-3', 4' -metilenedioxi-7,7'-epoxilignano (174)</p> <p data-bbox="1308 449 1591 597"></p> <p data-bbox="1346 602 1554 630">Genkwainina (175)</p> <p data-bbox="1356 634 1543 818"></p> <p data-bbox="1308 823 1591 850">Pycnantuligneno C (176)</p> <p data-bbox="1346 855 1543 1052"></p> <p data-bbox="1184 1057 1713 1110">4,5-dimetoxi-3',4'-metilenedioxi-2,7'-cicloligna-7,7'-dieno (177)</p> <p data-bbox="1356 1115 1543 1279"></p> <p data-bbox="1308 1284 1591 1312">Pycnantuligneno A (178)</p>	(Kuede et al., 2011)

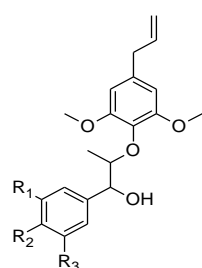
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
				Frutos	<div data-bbox="1291 245 1602 370" data-label="Chemical-Block"> <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc(O)c(=O)c3cc(O)cc32</chem> </div> <p data-bbox="1352 380 1543 407">Calycosina (179)</p> <div data-bbox="1310 435 1583 560" data-label="Chemical-Block"> <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc(O)c(=O)c3cc(O)cc32</chem> </div> <p data-bbox="1339 558 1556 586">Biochanina A (180)</p> <div data-bbox="1291 613 1602 738" data-label="Chemical-Block"> <chem>Oc1ccc(cc1)-c2cc(O)c(=O)c3cc(OC)cc32</chem> </div> <p data-bbox="1360 748 1535 776">Prunetina (181)</p>	

ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.																								
	lactato deshidrogenasa	Inducción de apoptosis	Portugal	Corteza	 <table border="1" data-bbox="1161 349 1749 630"> <thead> <tr> <th></th> <th>R₁</th> <th>R₂</th> <th>R₃</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>treo-4,4'-dihidroxi-3-metoxilignano (182)</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>4'-hidroxi-3,3',4-trimetoxilignano (183)</td> <td>CH₃</td> <td>OCH₃</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>Ácido (-)-dihidroguaiaretico (10)</td> <td>H</td> <td>OCH₃</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3,3',4,4'-tetrametoxilignano (184)</td> <td>CH₃</td> <td>OCH₃</td> <td>CH₃</td> </tr> <tr> <td>4,4'-diacetil-3,3'-dimetoxilignano (185)</td> <td>Ac</td> <td>OCH₃</td> <td>Ac</td> </tr> </tbody> </table>		R ₁	R ₂	R ₃	treo-4,4'-dihidroxi-3-metoxilignano (182)	H	H	H	4'-hidroxi-3,3',4-trimetoxilignano (183)	CH ₃	OCH ₃	H	Ácido (-)-dihidroguaiaretico (10)	H	OCH ₃	H	3,3',4,4'-tetrametoxilignano (184)	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	4,4'-diacetil-3,3'-dimetoxilignano (185)	Ac	OCH ₃	Ac	(Mansoor, Ramalho, Rodrigues, & Ferreira, 2012)
					R ₁	R ₂	R ₃																							
treo-4,4'-dihidroxi-3-metoxilignano (182)					H	H	H																							
4'-hidroxi-3,3',4-trimetoxilignano (183)					CH ₃	OCH ₃	H																							
Ácido (-)-dihidroguaiaretico (10)					H	OCH ₃	H																							
3,3',4,4'-tetrametoxilignano (184)					CH ₃	OCH ₃	CH ₃																							
4,4'-diacetil-3,3'-dimetoxilignano (185)	Ac	OCH ₃	Ac																											
 <p>Heliobupphthalmina (186)</p>																														
 <p>Hinokinina (187)</p>																														

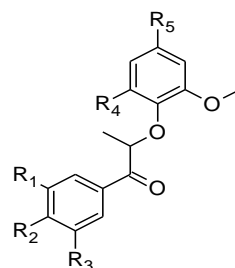
ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<i>Pycnanthus angolensis</i>	α-glucosidasa	Antioxidante	Camerún	Fruto	 <p data-bbox="1255 435 1644 459">Gliceril-1,3-ditetradecanoato (188)</p> <p data-bbox="1297 488 1602 513">Ácido sargaquinoico (122)</p> <p data-bbox="1329 542 1570 566">Sargacromenol (123)</p>	(Tchinda et al., 2008)

ESPECIE	ENZIMA	ACTIVIDAD	PAIS	ORGANO	COMPUESTOS/EXTRACTOS	REF.
<i>Virola sebifera</i> <i>Virola elongata</i> <i>Virola calophylla</i>	Monoamina oxidasa	_____	Canada	Corteza Hojas	 <p>5-hidroxi-triptofano (189)</p>  <p>Triptamina (190)</p>  <p>5-Metoxi-triptamina (191)</p>  <p>5-metoxi-N-acetil-triptamina (melatonina) (192)</p> <p>N-metil-triptamina (108), N-N-dimetiltriptamina (109), 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (111)</p>  <p>4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina (psilocina) (193)</p>  <p>4-fosforil-N,N-dimetiltriptamina (psilocybina) (194)</p>  <p>5-Metoxi-N,N-diisopropiltriptamina (195)</p>  <p>2,5-dimetil-pirroltriptamina olil[etil]indol (196)</p>	(Mckenna, Towersa, & Abbottb, 1984)

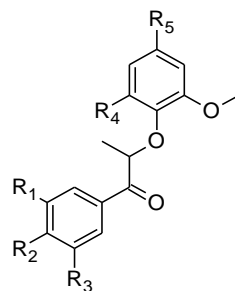
Se encontró un estudio sobre el modo de acción de los siguientes neolignan antifúngicos (197-214) reportados en especies de *Myristica fragrans* y *Virola surinamensis*. Los compuestos fueron sintetizados y se evaluó la acción contra la enzima (1,3)-β-glucano sintasa el estudio fue realizado en Argentina (Zacchino et al., 1998).



	R ₁	R ₂	R ₃	Conf.
(197)	OCH ₃	OCH ₃	H	eritro
(198)	OCH ₃	OCH ₃	H	treo
(199)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	eritro
(200)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	treo
(201)	-O-CH ₂ -O-		H	eritro
(202)	-O-CH ₂ -O-		H	treo



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Conf.
(203)	OCH ₃	OCH ₃	H	alil	eritro
(204)	OCH ₃	OCH ₃	H	alil	treo
(205)	OCH ₃	OCH ₃	H	trans-propenil	eritro
(206)	OCH ₃	OCH ₃	H	trans-propenil	treo
(207)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	trans-propenil	eritro
(208)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	trans-propenil	treo



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
(209)	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	alil
(210)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	alil
(211)	-O-CH ₂ -O-		H	OCH ₃	OCH ₃
(212)	OCH ₃	OCH ₃	H	H	alil
(213)	OCH ₃	OCH ₃	H	H	trans-propenil
(214)	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	trans-propenil

Se encontraron dos patentes sobre compuestos y/o extractos que presentan algún tipo de inhibición enzimática y que se han aislado o identificado en especies de la familia Myristicaceae, la descripción se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Patentes de compuestos y/o extractos que presentan inhibición enzimática identificado en especies de la familia Myristicaceae.

Patente	Descripción	Enzima	País	Referencia
US 20050267047 A1 20051201	Se refiere a la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por enzimas binucleares. Se incluyen nuevas composiciones compuestas por uno o más diarilalcano(s); que pueden aislarse de una o más fuentes vegetales, entre estos, especies de la familia Myristicaceae, o pueden obtenerse por síntesis orgánica. Incluye métodos para aislar los compuestos de una fuente natural, para sintetizar y un método para prevenir y tratar la sobreproducción de melanina y enfermedades y afecciones de la piel.	Tirosinasa	Estados Unidos	(Jin & Zhao, 2014)
JP 2004002268 A 20040108	Hace referencia a un inhibidor de la colagenasa como agente de la enfermedad anti-periodontal. El extracto de <i>Myristica argentea</i> de la familia Myristicaceae produce inhibición contra la colagenasa producida por <i>Porphyromonas gingivalis</i> , una bacteria periodontopatógena. El producto tiene un efecto inhibidor sobre la colagenasa generada por el patógeno de la enfermedad periodontal, y puede usarse para prevenir y tratar la enfermedad periodontal.	Colagenasa	Japón	(Kunitomo, 2004)

La Tabla 8 muestra la clasificación de los tipos de metabolitos secundarios de la familia Myristicaceae que producen inhibición enzimática. Los compuestos de tipo acilfenol, lignano y flavonoide fueron los que presentaron mayor número de reportes de inhibición enzimática, siendo estos representativos de la familia Myristicaceae.

Tabla 8. Compuestos que presentaron inhibición enzimática

TIPO	NOMBRES	ESPECIE	
LIGNANO	Guaiacina (126)	<i>I. juruensis</i>	
	Megislignano (127)	<i>I. megistophylla</i>	
	Treo-austro-bailignano-5 (136) Eritro-austro-bailignano-6 (137) Ácido meso-dihidroguaietico (15) Malabaricanona-A (142)	<i>M. argentea</i>	
	Ácido meso-dihidroguaiaretico (15) Otobafenol (9) Macelignano (171)	<i>M. fragrans</i>	
	3,4-dimetoxi-3, 4'-metilenedioxi-7,70-epoxilignano (174) Pycnantuligneno C (176) 4,5-dimetoxi-3',4'-metilenedioxi-2,70-cicloligna-7,70-dieno (177) Pycnantuligneno A (178)	<i>P. angolensis</i>	
	treo-4,4'-dihidroxi-3-metoxilignano (182) 4'-hidroxi-3,3',4-trimetoxilignano (183) Ácido (-)-dihidroguaiaretico (10) 3,3',4,4'-tetrametoxilignano (184) 4,4'-diacetil-3,3'-dimetoxilignano (185) Heliobupphthalmina (186) Hinokinina (187)		
	Malabaricanona-A (138)		<i>M. fragrans</i>
	NEOLIGNANO	Licarina B (158) 3'-metoxilicarina B (159) Mirisfrageal A (160) Isodihidrocainatidina (161) Dehidrodiisoeugenol (162) Mirisfrageal B (163) α -[1-[2,6-dimetoxi-4-(2-propen-1-il)fenoxi]etil]-3,4-dimetoxi-1-acetato (167) Odoratisol A (168) 1,3-benzodioxato-5-metanol, α -[1-[2,6-dimetoxi-4-(2-propenil)fenoxi]etil]-acetato (169)	<i>M. fragrans</i>

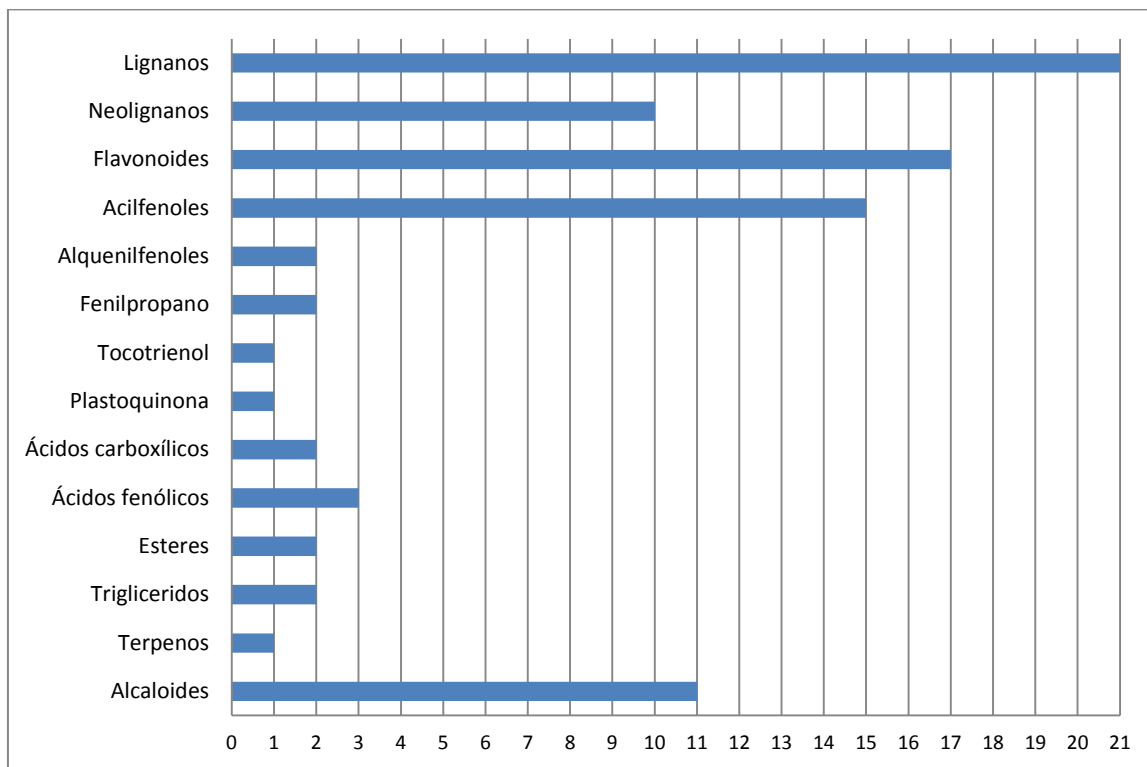
TIPO	NOMBRES	ESPECIE	
	Licarina C (170)		
	Compuestos sintéticos (197-208)	<i>M. fragrans</i> , <i>V. surinamensis</i>	
FLAVONOIDE	8-C-β-D-glucopiranosilpinocebrina (116)	<i>H. macrobotrys</i>	
	7,4'-dihidroxi flavona (117) Fasciculiferina (118) Titonina (119) Farnisina (120) 7,4'-dihidroxi flavona (121)	<i>I. juruensis</i>	
	Iryanterina K (128)	<i>I. megistophylla</i>	
	Myristinina A (129) Myristinina D (130)	<i>K. elegans</i>	
	Myristinina A (129) Myristinina B (145) Myristinina C (146) Myristinina D (147) Myristinina E (148) Myristinina F (149)	<i>M. cinnamomea</i>	
	Genkwainina (175) Calycosina (179) Biochanina A (180) Prunetina (181)	<i>P. angolensis</i>	
	TERPENOS	Eluptol (172)	<i>P. angolensis</i>
	ALCALOIDE	5-hidroxi-triptofano (189) Tryptamina (190) 5-Metoxi-triptamina (191) 5-metoxi-N-acetil-triptamina (192) N-metil-triptamina (108) N-N-dimetiltriptamina (109) 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (111) 4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina (193) 4-fosforil-N,N-dimetiltriptamina (194) 5-Metoxi-N,N-diisopropiltriptamina (195) 2,5-dimetil-pirrolotriptamina (196)	<i>Virola</i>
	ACILFENOL	Horsfieldona A (114) Maingayona D (115)	<i>H. macrobotrys</i>
		Malabaricona A (139) Malabaricona B (140) Malabaricona C (141)	<i>M. cinnamomea</i>

TIPO	NOMBRES	ESPECIE
	Malabaricona E (142) Maingayona A (143) Maingayona B (144) Giganteona D (150) Cinnamomeona (151)	
	Malabaricona A (139) Malabaricona B (140) Malabaricona C (141) Giganteona A (152) Giganteona C (153) Maingayona B (144) Maingayona C (154) Promalabaricona B (155) Promalabaricona C (156)	<i>M. crassa</i>
	Malabaricona C (141)	<i>M. fragrans</i>
	Malabaricona B (140) Malabaricona C (141)	<i>M. malabarica</i>
ESTER	3,4-dihidroxibenzoato de metilo (157)	<i>M. fatua</i>
	Omifoato A (173)	<i>P. angolensis</i>
TOCOTRIENOL	Sargacromenol (122)	<i>I. juruensis, P. angolensis</i>
PLASTOQUINONA	Ácido sargaquinoico (123)	
ÁCIDO CARBOXÍLICO	Ácido juruenolico (124)	<i>I. juruensis</i>
	Ácidos ω- arilalkanoicos (125)	
ÁCIDOS FENÓLICOS	Ácido-2-hidroxi-6-(10'-hidroxipentadec-8'(E)enil)benzoico (131)	<i>K. laurina</i>
	Ácido 2-hidroxi-6-(pentadec-10'(Z)-enil) benzoico (134)	
	Ácido 2-hidroxi-6-(10'(Z)-heptadecenil) benzoico (135)	
ALQUENILFENOL	3-pentadec-10'(Z)-enilfenol (132)	
	3-heptadec-10'(Z)-enilfenol (133)	
FENILPROPANO	Myristicina (164)	<i>M. fragrans</i>
	(S) 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-(3-metoxi-5-(prop-1-il) fenil)-propan-1-ol (166)	
TRIGLICERIDO	Trimiristina (165)	<i>M. fragrans</i>
	Gliceril-1,3-ditetradecanoato (188)	<i>P. angolensis</i>

La Gráfica 3 muestra el número de metabolitos de la familia Myristicaceae que causaron inhibición enzimática. De acuerdo a las características estructurales, la mayoría de los metabolitos que causaron inhibición son compuestos fenólicos, que se definen como

derivados no nitrogenados, cuyo ciclo o ciclos aromáticos proceden principalmente del metabolismo del ácido shikímico y/o del de un poliacetato, se caracterizan por la presencia de al menos de un anillo grupo fenol, libre o formando parte de otra función. En la revisión bibliográfica la mayoría de metabolitos que actúan como inhibidores enzimáticos fueron del tipo lignanos, neolignanos, flavonoides, acilfenoles, alquenilfenoles, tocotrienoles y ácidos fenólicos. Otros tipos de metabolitos no fenólicos que reportaron inhibición fueron fenilpropanos, ácidos carboxílicos, esterés, triglicéridos, terpenos, alcaloides y una plastoquinona.

Gráfica 3. Tipo de compuestos identificados en especies de la familia Myristicaceae, que producen inhibición enzimática.



En la Tabla 9 se muestra estudios reportados donde se evaluó la inhibición enzimática presente en extractos de especies de la familia Myristicaceae. La mayoría de reportes corresponden al extracto metanólico, que se caracteriza por ser un solvente polar prótico. Sin embargo, en general extractos de diferente polaridad (baja-media-alta) presentaron inhibición enzimática.

Tabla 9. Extractos de especies de la familia Myristicaceae que presentaron inhibición enzimática

EXTRACTOS	ORGANOS	ESPECIES	REFERENCIA
Cloroformo Acetato de etilo	Corteza	<i>Horsfieldia superba</i>	(Al-Mekhlafi et al., 2013)
Metanol	Hojas	<i>Iryanthera juruensis</i>	(Silva et al., 2007)
Hexano	Semillas		
Acetato de etilo	Frutos	<i>Myristica cinnamomea</i>	(Abdul Wahab et al., 2016)
Diclorometano Acetato de Etilo Etanol Metanol	Semillas	<i>Myristica fragrans</i>	(El-Alfy et al., 2016), (Jiang et al., 2015), (Lee et al., 1999)
Metanol	Arilo del fruto		
Metanol	Tronco	<i>Myristica malabarica</i>	(Khanom et al., 2000)
Metanol Hexano Acetato de etilo	Hojas	<i>Pycnantus angolensis</i>	(Elufioye et al., 2016)
CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH (1:1)	Raíces		(Kuate et al., 2011)

De acuerdo a los estudios reportados, de manera general el mecanismo de inhibición enzimática se basa en la capacidad de impedir la ruta del sustrato al sitio activo, a través de interacciones π - π , enlaces de hidrogeno y contactos hidrofóbicos. La longitud de las cadenas presentes en los compuestos, incide en la inhibición aumentando la actividad, lo que puede estar relacionado con cambios de hidrofiliidad (Akhtar et al., 2011), de igual manera el número de grupos hidroxilos en anillos aromáticos (Filleur et al., 2001) y el volumen molecular de los metabolitos, ejemplo los acilfenoles diméricos fueron más débiles en comparación con los acilfenoles monómeros (Abdul Wahab et al., 2016).

2.7 Enzimas inhibidas por metabolitos de especies de Myristicaceae

Se encontró reportes de estudios de estudios de inhibición enzimática por metabolitos y/o extractos de especies de la familia Myristicaceae para 24 enzimas (Tabla 10). La

acetilcolinesterasa presentó mayor número de reporte con 7 estudios. La descripción de las enzimas inhibidas se muestra en la Tabla 11.

Tabla 10. Enzimas inhibidas por metabolitos de especies de la familia Myristicaceae.

	ENZIMA	No. De reportes
1	α -glucosidasa	4
2	Ciclooxigenasas (COX-1 -2)	4
3	ADN Polimerasa β	1
4	Anti-17 β -hidroxisteroide dehidrogenasa Anti-aromatasa	1
5	Acetilcolinesterasa	7
	Butirilcolinesterasa	2
6	Óxido nítrico sintasa	2
	Óxido nítrico inducible sintasa	1
7	Ácido graso amida hidrolasa	1
8	Monoacilglicerol lipasa	1
9	Aminopirina N-demetilasa	1
10	Hexobarbital hidroxilasa	1
11	Fosfatasa ácida	2
	Fosfatasa alcalina	2
12	Ácido graso sintasa	1
13	Elastasa	1
14	Sulfotransferasa (SULT)	1
15	PARP-1 Poli (adenosina 50-difosfato (ADP)-ribosa) polimerasa 1	1
16	Tirosina fosfatasa 1B	1
17	Uroquinasa	1
18	Protil endopeptidasa	1
19	H ⁺ -ATPasa	1
20	lactato deshidrogenasa	1
21	Monoamina oxidasa	1
22	1,3 β glucano sintasa	1
23	Tirosinasa	1
24	Colagenasa	1

Tabla 11. Descripción de enzimas inhibidas por metabolitos de especies de la familia Myristicaceae.

Enzimas inhibidas	Tipo	Descripción	Referencia
(1,3) - β -glucano sintasa (EC 2.4.1.34)	Transferasa	Enzima localizada en la membrana plasmática, cataliza la síntesis del polisacárido (1,3)- β -glucano, constituyente de la pared celular de los hongos. Los compuestos que inhiben la actividad enzimática de la 1,3- β -glucano sintetasa no permiten la formación del β -1,3-D-glucano y produce, según el tipo de hongo, un efecto fungicida o fungistático.	(Zacchino et al., 1998)
Colinesterasas: Acetilcolinesterasa (E.C. 3.1.1.7) Butirilcolinesterasa (E.C. 3.1.1.8)	Hidrolasas	Las colinesterasas son una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis de la acetilcolina, neurotransmisor del sistema colinérgico. Se dividen en acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa, diferenciadas por aspectos de genética, estructura y cinética. Los inhibidores de colinesterasas mantienen el nivel y la duración de la acción de la acetilcolina restante y mejoran la transmisión colinérgica y la función cognitiva. Se utilizan en tratamientos de trastornos neurodegenerativos como enfermedad de Alzheimer, demencia senil, ataxia, miastenia grave y enfermedad de Parkinson.	(Mukherjee, Kumar, Mal, & Houghton, 2007)
Ácido graso amida hidrolasa (EC 3.5.1.99) Monoacilglicerol lipasa (EC 3.1.1.23)	Hidrolasas	Los endocannabinoides son moléculas derivadas de lípidos, sintetizados en el sistema nervioso central por las células gliales. Los 2 principales son anandamida, que es hidrolizada por la enzima ácido graso hidrolasa, y la 2-araquidonoilglicerol, que es hidrolizado por la ácido graso hidrolasa y por la monoacilglicerol lipasa. La inhibición de estas enzimas ha demostrado ser beneficiosa para la analgesia, la ansiedad y trastornos por consumo de sustancias.	(Viveros-Paredes et al., 2019), (McKinney & Cravatt, 2005), (El-Alfy et al., 2016)

Enzimas inhibidas	Tipo	Descripción	Referencia
Ácido graso sintasa (EC 2.3.85)	Transferasa	Cataliza la síntesis de los ácidos grasos de cadena larga. Participa en la regulación del peso corporal y el desarrollo de la obesidad. La expresión de ácido graso sintasa se encuentra elevada en la sangre de pacientes con cáncer de mama y próstata, por lo cual es un indicador de pronóstico en cáncer. Los inhibidores de ácido graso sintasa pueden reducir el apetito y la cantidad de ingesta de alimentos, son útiles para la quimioprevención del cáncer con técnicas aplicables al diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención.	(Kuhajda, 2006), (Jiang et al., 2015)
ADN Polimerasa β (EC 2.7.7.7)	Transferasa	Participa en la reparación de lesiones del ADN causadas por procesos metabólicos, situaciones ambientales y por la exposición a agentes quimioterapéuticos como agentes alquilantes monofuncionales, cisplatino y bleomicina. Es de interés para identificar agentes que puedan usarse para la terapia farmacológica contra el cáncer adyuvante. La inhibición de esta enzima aumenta la citotoxicidad por bleomicina y cisplatino en células cultivadas. En este sentido, la inhibición transitoria de la enzima concomitante con la terapia antitumoral podría mejorar la eficacia de ciertos agentes antitumorales que afectan el ADN, permitiendo dosis más bajas y reduciendo los efectos secundarios de la quimioterapia.	(Deng et al., 2005)
Aminopirina N- demetilasa (EC 1.5.3.-) Hexobarbital hidroxilasa (EC 2.3.2.2)	Oxidoreductasa Transferasa	Enzimas hepáticas metabolizadora de fármacos. La aminopirina N-desmetilasa es responsable de la desmetilación de aminopirina, se encuentra generalmente en el hígado, la mucosa duodenal y los riñones. Los inhibidores de esta enzima poseen propiedades depresoras del sistema nervioso central.	(Shapiro, 1985), (Hyun Shin et al., 1988)

Enzimas inhibidas	Tipo	Descripción	Referencia
<p>17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (EC 1.1.1.145)</p> <p>Aromatasa (EC 1.14.14.1)</p>	<p>Oxidorreductasa</p>	<p>La aromatasa es un complejo enzimático del citocromo P450, el cual cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos. Se encuentra en las proteínas de membrana en animales y plantas. La 17b-hidroxiesteroide deshidrogenasa cataliza la conversión de estrona a estradiol de estrógenos específicos.</p> <p>Los inhibidores de la aromatasa y 17b-hidroxiesteroide deshidrogenasa suprimen la biosíntesis de estrógenos. Se usan como auxiliares en el tratamiento del cáncer de mama, inducción de la ovulación, hiperestimulación ovárica y tratamiento médico en casos de miomatosis y endometriosis.</p>	<p>(Hinojosa, Ramos, & Vital, 2010)</p>
<p>Ciclooxigenasas (COX-1 –COX-2) (EC 1.14.99.1)</p>	<p>Oxidorreductasa</p>	<p>COX es la enzima fundamental en la síntesis de eicosanoides dienoicos como prostaglandinas, existe como dos isoformas: COX-1 y COX-2, difieren en su distribución en el cuerpo por ubicación y en sus actividades fisiológicas.</p> <p>COX-1 se expresa en tejidos, como el estómago, los riñones y las plaquetas; mantiene la mucosa gastrointestinal, protege la función del flujo sanguíneo renal e influye en la agregación plaquetaria. La COX-2 se expresa a niveles muy bajos, en la mayoría de los tejidos. Sin embargo, en los sitios de inflamación, la expresión de COX-2 está elevada. Las prostaglandinas producidas por la enzima COX-2 median el dolor y el proceso inflamatorio. Los inhibidores selectivos de la COX-2 suprimen la síntesis de prostaglandinas en los sitios de inflamación evitando la síntesis constitutiva de prostaglandinas en el tracto gastrointestinal, previniendo efectos ulcerogénicos.</p>	<p>(Kang et al., 2012), (Wallace, 1997)</p>

Enzimas inhibidas	Tipo	Descripción	Referencia
Colagenasas 3.4.24.3	Hidrolasa	Son enzimas que tienen la capacidad de romper enlaces peptídicos de colágeno. Participan en procesos fisiológicos de los que depende la integridad del colágeno o su reordenamiento. En la piel humana se han identificado tres colagenasas: MMP-1, MMP-8 y MMP-13, capaces de iniciar la degradación de colágeno fibrilar. Se usan para tratar quemaduras y úlceras, eliminar tejido de cicatrices y en trasplante de órganos. El inhibidor contra la colagenasa puede usarse para prevenir y tratar la enfermedad periodontal.	(Fierro-Arias et al., 2017), (Kunitomo, 2004)
Elastasa (EC 3.4.4.7)	Hidrolasa	Hidroliza todas las proteínas, incluidas las de soporte y estructurales del tejido conectivo, como el colágeno y la elastina. Participa en los procesos inflamatorios. Reduce significativamente la elasticidad de la piel y también da como resultado la flacidez que se realza con la edad. Los defectos de la matriz elástica agravan la hipertensión que se asocia con la alteración de las arterias y arteriolas.	(Lee et al., 1999)
Fosfatasa ácida (EC 3.1.3.2) Fosfatasa alcalina (E.C.3.1.3.1)	Hidrolasas	Están ampliamente distribuidas en los testículos y son importantes en la fisiología de los espermatozoides. Los cambios en la actividad de estas enzimas pueden ser indicativos de interrupción de la espermatogénesis y lisis extensa. La fosfatasa ácida participa en el catabolismo, la necrosis patológica, la autólisis y la fagocitosis. Se localiza en los lisosomas celulares. La fosfatasa alcalina, participa en la síntesis de proteínas, se asocia con la membrana plasmática, es un marcador histoquímico para las células germinales primordiales de diversas especies. Está asociada con los procesos de diferenciación y crecimiento de las células. Mantiene la permeabilidad de la membrana celular.	(Jaiswal et al., 2009), (Sharma & Kumar, 2007)

Enzimas inhibidas	Tipo	Descripción	Referencia
<p>H⁺-ATPasa (E.C. 3.6.3.6)</p>	<p>Hidrolasa</p>	<p>Las ATPasas participan en la interconversión de energía a través de un gradiente electroquímico mediante un bombeo de H⁺, que ocurre en las membranas celulares, pueden generar la fuerza motriz protónica necesaria para el transporte de nutrientes.</p> <p>La H⁺-ATPasa participa en el metabolismo, la actividad de esta enzima esta modulada por los factores que controlan o alteran la fisiología de las plantas como la luz, las fitohormonas, fitotoxinas, daños mecánicos y tratamientos térmicos. La inhibición de la H⁺-ATPasa podría ser uno de los posibles mecanismos de acción antimicrobianos.</p>	<p>(Kuetze et al., 2011), (Burgos Bonel, 1993), (Morsomme & Boutry, 2000)</p>
<p>Lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.27)</p>	<p>Oxidoreductasa</p>	<p>Está en prácticamente todos los tejidos del cuerpo, por lo que puede elevarse en cualquier tumor y en una diversidad de patologías benignas (infarto agudo de miocardio, hepatitis, etc.). Se relaciona fundamentalmente con la "carga tumoral". Se ha considerado pronóstico importante en pacientes con tumores de células germinales.</p>	<p>(E. Martínez et al., 2000)</p>
<p>Monoamina oxidasa (EC 1.4.3.4)</p>	<p>Oxidoreductasa</p>	<p>Regula la degradación metabólica de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso y en tejidos periféricos, neurotransmisores que han sido claramente involucrados en la modulación de la agresión.</p>	<p>(Martín-López, Perea, Morabet, & Navarro, 2008)</p>

Enzimas inhibidas	Tipo	Descripción	Referencia
<p>Óxido nítrico sintasa (EC 1.14.13.39)</p> <p>Óxido nítrico inducible sintasa (EC 1.14.13.39)</p>	Oxidorreductasa	<p>La óxido nítrico sintasa participa en la síntesis de óxido nítrico a partir de L-arginina. Se ha encontrado en una variedad de tejidos, que incluyen células endoteliales, células de músculo liso vascular, hepatocitos, células de Kupffer, plaquetas, células de islotes pancreáticos y ciertas neuronas centrales. Existe como: constitutivo (cNOS) e inducible (iNOS). La iNOS inducible es la principal responsable en los procesos inflamatorios. Una vez inducido, iNOS produce grandes cantidades de NO, generando daños nucleares, alteraciones de proteínas y fosfolípidos de membrana, inhibición de la respiración mitocondrial en varios tipos de células, media una serie de enfermedades inflamatorias e infecciosas. La inhibición de la producción de óxido nítrico puede tener un beneficio terapéutico en enfermedades asociadas con la producción excesiva, como daño tisular, desarrollo de inflamación e inducción de muerte celular, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y demencia por SIDA. Los estudios farmacológicos buscan desarrollar estrategias como inhibidores selectivos de iNOS que se centren en las acciones citotóxicas sin interferir con las funciones protectoras esenciales.</p>	<p>(Cao et al., 2013), (Zamora, Vodovotz, & Billiar, 2000)</p>
<p>Poli (adenosina 50- difosfato (ADP)-ribosa) polimerasa 1 PARP-1 (EC 2.4.2.30)</p>	Transferasa	<p>Enzima de cromatina nuclear involucrada en rupturas de ADN de una sola cadena. La inhibición de PARP-1 conduce a la acumulación de daño en el ADN y potencia las actividades contra el cáncer al aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a los agentes citotóxicos e instigar la apoptosis. La actividad inhibidora tiene un efecto antiproliferativo en células cancerosas malignas, se ha demostrado ser clínicamente eficaz para el tratamiento de tumores de mama y ovario.</p>	<p>(Muñoz Acuña et al., 2016)</p>

Enzimas inhibidas	Tipo	Descripción	Referencia
Prolil endopeptidasa (PEP) (EC 3.4.21.26)	Hidrolasa	Participa en la regulación de la actividad biológica de los péptidos. En el cuerpo humano, generalmente se encuentra en el hígado, el cerebro, el útero, el músculo esquelético y los testículos. Los inhibidores de la PEP son de gran interés como medicamento para controlar la enfermedad de Alzheimer.	(Khanom et al., 2000)
Sulfotransferasa (EC 2.8.2)	Transferasa	Las reacciones de sulfoconjugación o sulfonación de hormonas, neurotransmisores y compuestos xenobióticos están mediadas por las enzimas sulfotransferasas (SULT). Varios SULT conjugan drogas y, en algunos casos, se requieren para activarlas.	(Martati et al., 2014)
Tirosina fosfatasa 1B (EC 3.1.3.48)	Hidrolasa	Participa en la regulación de la transducción de señales de insulina. Las personas obesas tienen una mayor actividad de la proteína-tirosina fosfatasa (PTPasa) en el tejido adiposo que puede defosforilar e inactivar el receptor de insulina cinasa. Una elevación de PTPasas específicas podría ser un factor etiológico en la resistencia a la insulina tisular que ocurre en la obesidad humana y otras enfermedades, incluida diabetes no insulino-dependiente. La inhibición de PTP1B podría proporcionar una nueva opción terapéutica a pacientes con obesidad en riesgo o diabetes tipo 2.	(Ahmad, Azevedo, Cortright, Dohm, & Goldstein, 1997), (Johnson, Ermolieff, & Jirousek, 2002)
Tirosinasa (EC 1.14.18.1)	Oxidoreductasa	Defosforilan los residuos de tirosina de las proteínas, participa en la señalización intracelular y el metabolismo. Está relacionada con el control de la vía de señalización de la insulina.	(Yang et al., 2006)
Uroquinasa (EC 3.4.21.73)	Hidrolasa	Es una serina proteasa se encuentra en células inflamadas y cicatrizantes en respuesta a citoquinas y productos bacterianos. La regulación de la expresión de uroquinasa es una estrategia en la prevención y el tratamiento de la inflamación periodontal, con poca o ninguna toxicidad para las células normales.	(Yanti, 2010)

Enzimas inhibidas	Tipo	Descripción	Referencia
α -glucosidasa (EC 3.2.1.3)	Hidrolasa	Cataliza el último paso del metabolismo de los carbohidratos, actuando sobre los enlaces 1,4- α , liberando α -D-glucosa del extremo no reductor del azúcar. Está involucrada en la absorción intestinal de glucosa. Los inhibidores de la α -glucosidasa actúan ralentizando la liberación de D-glucosa, siendo útiles para reducir la glucemia posprandial en el tratamiento de afecciones prediabéticas y retrasar la progresión de la diabetes.	(Sivasothy et al., 2015)

2.8 Actividades biológicas

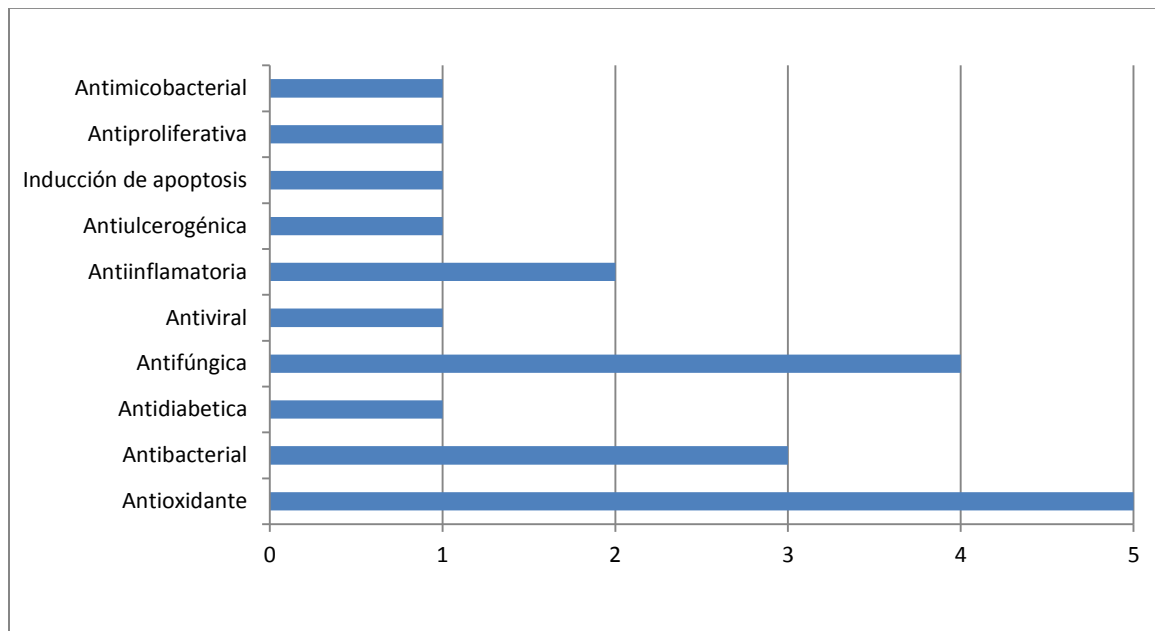
Las diferentes actividades biológicas encontradas en los reportes de inhibición enzimática de metabolitos secundarios y/o extractos de la familia Myristicaceae se muestra en la Tabla 12, indicando los tipos de metabolitos y extractos potencialmente activos. En la Grafica 4 se establece el número de reportes encontrados por tipo de actividad.

Tabla 12. Actividades biológicas reportadas con la búsqueda de inhibición enzimática por la familia Myristicaceae

ACTIVIDAD	TIPOS DE METABOLITOS Y/O EXTRACTO	REFERENCIA
Antioxidante Antidiabética	Acilfenoles (114), (115) flavonoide (116)	(Ramadhan & Phuwapraisirisan, 2015)
Antioxidante	Flavonoides (119), (120), (121); Tocotrienol (122); Plastoquinona (123); Ácidos carboxílicos (124), (125); Lignano (126); Extracto metanólico y de hexano.	(Silva et al., 2007)
Antibacterial, Antifúngica, Antiviral*	Lignano (127), Flavonoide (128)	(Ming et al., 2002)
Antioxidante Antiproliferativa	Lignanos (15), (136), (137), (138)	(Filleur et al., 2002)
Antifúngica	Flavonoides (129), (145), (146), (147), (148), (149)	(Sawadjoon et al., 2002a)
Antioxidante	Ester (161)	(Megawati et al., 2017)
Antiinflamatoria	Acilfenol (141)	(Kang et al., 2012)
Antiinflamatoria	Extracto metanólico	(Lee et al., 1999)
Antiulcerogénica	Acilfenol (140), (141)	(Banerjee et al., 2008)
Antimicrobiana, anti fúngica, antimicobacterial	Lignanos (174), (176), (177), (178); terpeno (176), Éster (177), Flavonoide (175), (179), (180), (181) extracto CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH (1:1)	(Kuate et al., 2011)
Inducción de apoptosis	Lignanos (10), (182), (183), (184), (185)	(Mansoor et al., 2012)
Antioxidante	Plastoquinona (122), tocotrienol (123), triglicérido (188)	(Tchinda et al., 2008)
Anti fúngica	Neolignanos sintéticos (201-218)	(Zacchino et al., 1998)

En los estudios donde se realizó ensayos de actividad biológica e inhibición enzimática, no se establece alguna relación de dependencia entre estas.

Gráfica 4. Reportes de actividades biológicas de la familia Myristicaceae, con relación en la búsqueda de inhibición enzimática.

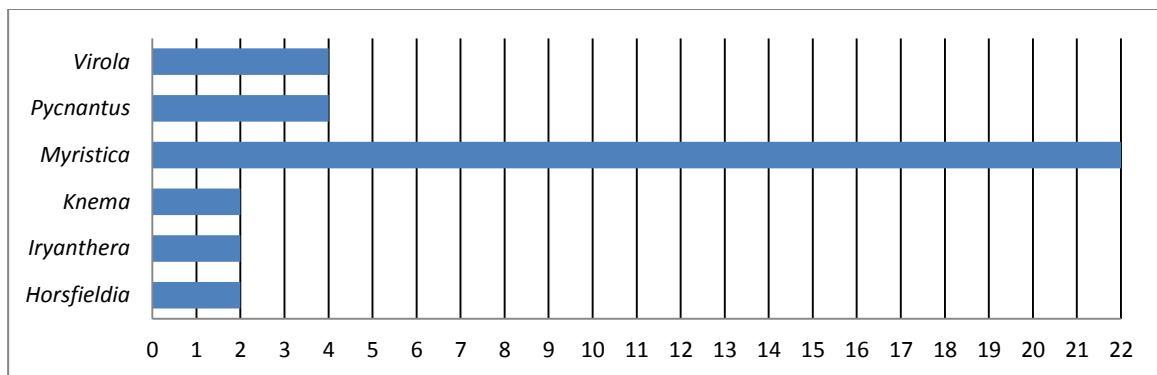


Se observa que la actividad antioxidante presentó mayor número de reportes, estableciendo relación con la proporción de compuestos fenólicos encontrados, que se les atribuye actividad antioxidante.

2.9 Resultados por géneros de Myristicaceae

La Gráfica 5 muestra los estudios encontrados clasificados por géneros de la familia Myristicaceae. Siendo el género *Myristica* el más estudiado. De los géneros reportados en Colombia solo hay existencia de *Iryanthera* y *Virola* con 20 y 29 especies, respectivamente (R. Bernal et al., 2015).

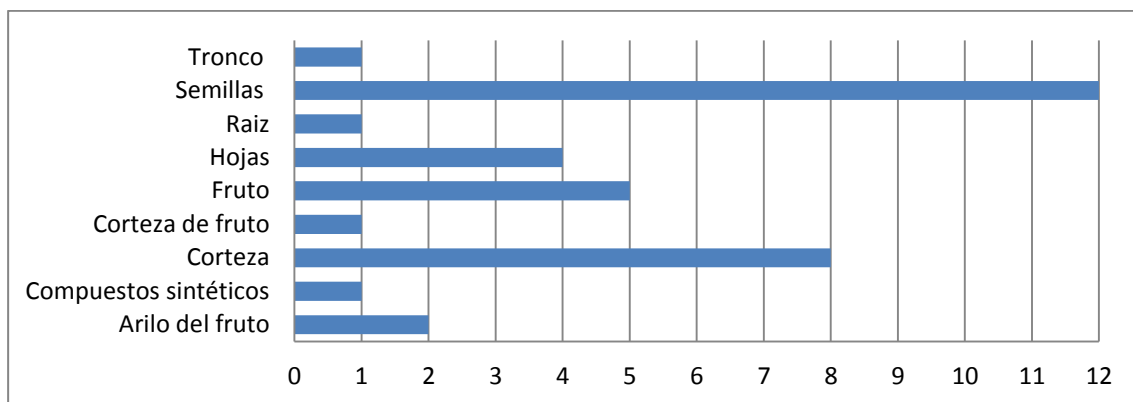
Gráfica 5. Estudios reportados de inhibición enzimática de la familia Myristicaceae por géneros.



2.10 Resultados por organelos de las plantas

Diferentes órganos de las plantas de la familia Myristicaceae fueron evaluados como se muestra en la Gráfica 6, siendo las semillas las más estudiadas, lo que corresponde en su mayoría también a la especie *Myristica fragrans* y la conocida nuez moscada.

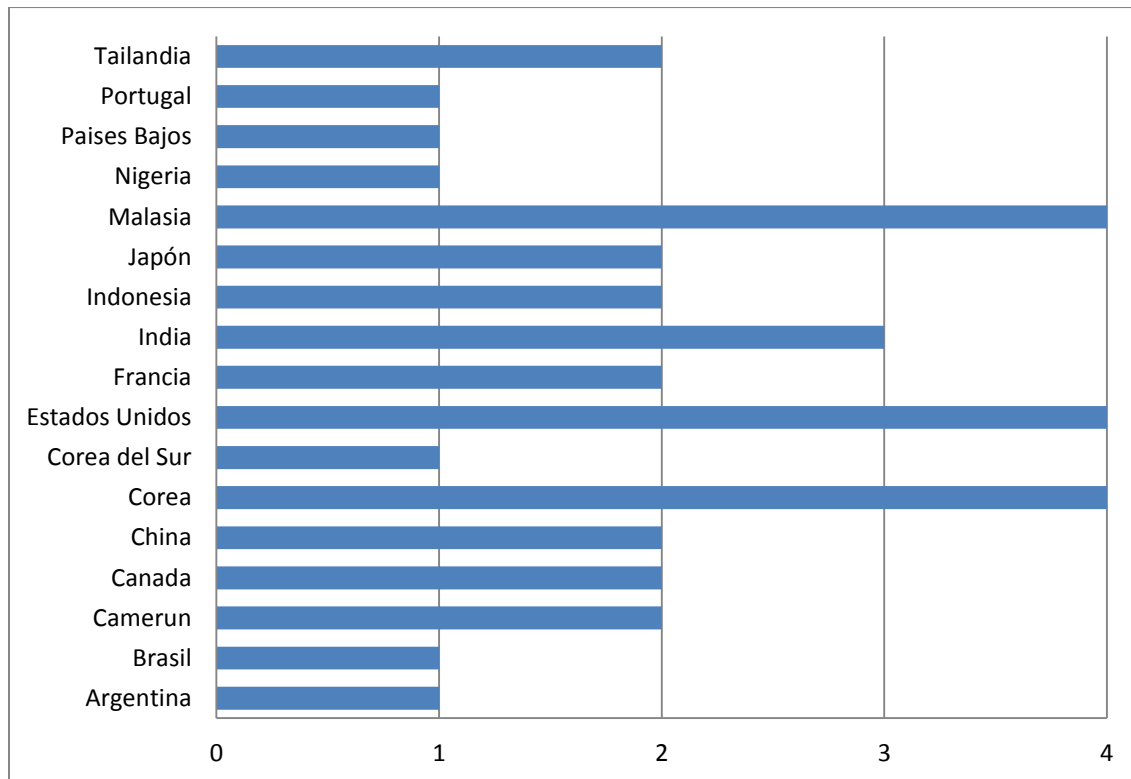
Gráfica 6. Estudios reportados de inhibición enzimática de la familia Myristicaceae por partes/órganos estudiados.



2.11 Resultados reportados por país

En la Gráfica 7 se muestran los estudios de inhibición enzimática por países en especies de la familia Myristicaceae. Se evidencia la mayoría de reportes en Corea, Estados Unidos y Malasia. En Suramérica hay un reporte en Brasil y uno en Argentina, en Colombia no hay reporte de estudios de inhibición enzimática en la familia Myristicaceae, a pesar de las 70 especies que se encuentran en el país (R. Bernal et al., 2015).

Gráfica 7. Número de estudios de inhibición enzimática de la familia Myristicaceae por países.



3. Conclusiones y recomendaciones

3.1 Conclusiones

Esta revisión documenta que compuestos fenólicos son una fuente promisoría de metabolitos que producen inhibición enzimática, representados por metabolitos de tipo: acilfenol, lignano, neolignano, flavonoide, alquenilfenol, tocotrienol y ácido fenólico.

Los metabolitos de tipo lignanos identificados en especies de la familia Myristicaceae presentaron mayor número de estudios de inhibición enzimática.

Se encontró reportes de inhibición enzimática para 24 enzimas de tipos transferasa, hidrolasa y oxidorreductasa. Respecto a la actividad biológica, los reportes encontrados mostraron el mayor resultado para la actividad antioxidante, estableciendo relación con los compuestos fenólicos que actúan como coadyuvante en dicha actividad.

Los órganos que presentaron mayor número de estudios reportados fueron las semillas, que corresponde de igual manera a la especie *Myristica fragrans*.

Los países con más estudios reportados corresponden a Malasia, Estados Unidos y Corea.

3.2 Recomendaciones

Direccionar trabajos de investigación de productos naturales en el área de actividad enzimática con las especies de la familia Myristicaceae siendo un aspecto potencial y novedoso en Colombia.

Realizar estudios de relación estructura actividad y/o acoplamiento molecular entre metabolitos secundarios y enzimas inhibidas, con especies de la familia Myristicaceae.

Contemplar el desarrollo de otras revisiones bibliográficas de estudios de inhibición enzimática con familias que se hayan trabajado en el grupo de investigación como: Laureaceae, Rutaceae, Piperaceae entre otras.

Bibliografía

- Abdul Wahab, S. M., Sivasothy, Y., Liew, S. Y., Litaudon, M., Mohamad, J., & Awang, K. (2016). Natural cholinesterase inhibitors from *Myristica cinnamomea* King. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(15), 3785–3792. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.046>
- Abrantes, M., Mil-Homens, T., Duarte, N., Lopes, D., Cravo, P., Do Céu Madureira, M., & Ferreira, M. J. U. (2008). Antiplasmodial activity of lignans and extracts from *Pycnanthus angolensis*. *Planta Medica*, 74(11), 1408–1412. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1081317>
- Agurell, S., Holmstedt, B., Lindgren, J. E., & Schultes, R. E. (1969). Alkaloids in certain species of *Virola* and other South American plants of ethnopharmacologic interest. *Acta Chemica Scandinavica*, Vol. 23, pp. 903–916.
- Ahmad, F., Azevedo, J. L., Cortright, R., Dohm, G. L., & Goldstein, B. J. (1997). Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 100(2), 449–458. <https://doi.org/10.1172/JCI119552>
- Akhtar, M. N., Lam, K. W., Abas, F., Maulidiani, Ahmad, S., Shah, S. A. A., ... Lajis, N. H. (2011). New class of acetylcholinesterase inhibitors from the stem bark of *Knema laurina* and their structural insights. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(13), 4097–4103. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.065>
- Al-Mekhlafi, N., Shaari, K., Abas, F., Jeyaseela, E., Stanslas, J., Ibrahim, S., & Lajis, N. (2013). New Flavan and Alkyl α,β -Lactones from the Stem Bark of *Horsfieldia superba*. *Natural Product Communications*, 8(4), 447–451.
- Alvarez, E., Cuca, L. E., & Martinez, J. C. (1985). Neolignanos en hojas de *Virola*

- calophylla* (Warb). *Revista Colombiana de Química*, 14(1–2), 31–41.
- Anake, K., Astrae, G., Otto, G., & Hugo, G. (1981). 1,3- diaryl-propanes and propan-2-ols from *Virola* species. *Phytochemistry*, 20(6), 1385–1388.
- Angulo, A. F., Rosero, R. A., & Gonzalez, M. S. (2012). Estudio etnobotánico de las plantas medicinales utilizadas por los habitantes del corregimiento de Genoy, Municipio de Pasto, Colombia. *Revista Universidad y Salud*, 14(2), 168–185.
- Azevedo, N. R., Santos, S. C., De Miranda, E. G., & Ferri, P. H. (1997). A 2-acylcyclohexane-1,3-dione from *Virola oleifera*. *Phytochemistry*, 46(8), 1375–1377. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00503-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00503-7)
- Banerjee, D., Bauri, A. K., Guha, R. K., Bandyopadhyay, S. K., & Chattopadhyay, S. (2008). Healing properties of malabaricone B and malabaricone C, against indomethacin-induced gastric ulceration and mechanism of action. *European Journal of Pharmacology*, 578(2–3), 300–312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.09.041>
- Barata, L. E. S., Santos, L. S., Ferri, P. H., Phillipson, J. D., Paine, A., & Croft, S. L. (2000). Anti-leishmanial activity of neolignans from *Virola* species and synthetic analogues. *Phytochemistry*, 55(6), 589–595. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00240-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00240-5)
- Bascope, M., & Sterner, O. (2006). Lignans from *Iryanthera juruensis* Warb. *Revista Boliviana de Química*, 23(1), 44–47.
- Benavides, E. (1999). *Contribución al Estudio Químico de los Extractos Etanólicos de las Hojas y Corteza de la Especie Virola sp.* Universidad Nacional de Colombia.
- Bennett, B. C., & Alarcón, R. (1994). *Osteophloeum platyspermum* and *Virola duckei* (myristicaceae): newly reported as hallucinogens from Amazonian Ecuador. *Economic Botany*, 48(2), 152–158. <https://doi.org/10.1007/BF02908205>
- Berg, J., Tymoczko, J., & Stryer, L. (2007). *Bioquímica* (Sixth). Barcelona.

- Berkov, S., Georgieva, L., Kondakova, V., Atanassov, A., Viladomat, F., Bastida, J., & Codina, C. (2009). Plant sources of galanthamine: Phytochemical and biotechnological aspects. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 23(2), 1170–1176. <https://doi.org/10.1080/13102818.2009.10817633>
- Bernal, F. A., & Cuca Suárez, L. E. (2009). Chemical constituents from *Iryanthera ulei* Warb. *Biochemical Systematics and Ecology*, 37(6), 772–775. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2009.12.013>
- Bernal, R., Gradstein, R., & Celis, M. (2015). *Catálogo de plantas y líquenes de Colombia*. Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Retrieved from <http://catalogoplantasdecolombia.unal.edu.co>
- Boluda, C., Duque, B., & Aragón, Z. (2005). Lignanos (I): Estructura y funciones en las plantas. *Revista de Fitoterapia*, 5(1), 55–68. Retrieved from www.fitoterapia.net
- Braz, R., Gottlieb, O., Moraes, D., Pedreira, G., & Pinto, S. (1977). Isoflavonoids from Amazonian species. *Lloydia*, 40(3), 236–238.
- Braz, R., Pedreira, G., Gottlieb, O. R., & Maia, J. G. S. (1976). Isoflavones from *Virola caducifolia*. *Phytochemistry*, 15(6), 1029–1030. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)84396-4](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)84396-4)
- Burgos Bonel, P. A. (1993). *Estudio comparativo del enzima H ATPasa, composición lipídica y fluidez en plasmalema y tonoplasto de raíces de girasol y jojoba: efecto del NaCl*. Universidad de Granada.
- Calderón, E., Cogollo, Á., Velásquez-rúa, C., Velásquez-, C., Serna-González, M., Nestor García, & Toro, J. L. (2007). *Libro rojo de plantas de Colombia: magnoliáceas, miristicáceas y podocapáceas*.
- Cao, G. Y., Yang, X. W., Xu, W., & Li, F. (2013). New inhibitors of nitric oxide production from the seeds of *Myristica fragrans*. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 167–171. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.046>
- Carvalho, J. C. T., Ferreira, L. P., Da Silva Santos, L., Corrêa, M. J. C., De Oliveira Campos, L. M., Bastos, J. K., & Sarti, S. J. (1999). Anti-inflammatory

- activity of flavone and some of its derivatives from *Virola michelli* Heckel. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(2), 173–177. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00109-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00109-3)
- Chevallier, Andrew-*Enciclopedia de Plantas Medicinales-Acento Editorial* (1997). (n.d.).
- Conserva, L. M., Yoshida, M., Gottlieb, O. R., Martinez V, J. C., & Gottlieb, H. E. (1990). Iryantherins, lignoflavonoids of novel structural types from the myristicaceae. *Phytochemistry*, 29(12), 3911–3918. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)85358-M](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)85358-M)
- Cuca, L. E., Bernal, F., Coy, C., & Coy, E. (2009). Essential Oil Composition and Antimicrobial Activity of Fruits of *Iryanthera ulei* W. from Colombia. *Journal of Chilean Chemical Society*, 54(4), 363–365.
- De Almeida Blumenthal, E. E., Da Silva, M. S., & Yoshida, M. (1997). Lignoids, flavonoids and polyketides of *Virola surinamensis*. *Phytochemistry*, 46(4), 745–749.
- De Almeida, M. E., Filho, R. B., Von Bülow, M. V., Corrêa, J. J. L., Gottlieb, O. R., Maia, J. G., & Da Silva, M. S. (1979). Diarylpropanoids from *Iryanthera polyneura*. *Phytochemistry*, 18(6), 1015–1016. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)91467-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)91467-5)
- Deng, J. Z., Starck, S. R., Li, S., & Hecht, S. M. (2005). (+)-Myristinins A and D from *Knema elegans*, which inhibit DNA polymerase β and cleave DNA. *Journal of Natural Products*, 68(11), 1625–1628. <https://doi.org/10.1021/np058064g>
- Devia, J., & Martinez, J. (1999). *Flavonoides en Hojas y Corteza de Otoba parvifolia*. Universidad Nacional de Colombia.
- Diaz D., P. P., & De Diaz, A. M. P. (1986). Diarylpropanes from the wood of *Iryanthera grandis*. *Phytochemistry*, 25(10), 2395–2397. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)81703-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)81703-3)
- Diccionario de la Lengua Española. (2001). Retrieved from <http://www.rae.es/>

- El-Alfy, A. T., Joseph, S., Brahmabhatt, A., Akati, S., & Abourashed, E. A. (2016). Indirect modulation of the endocannabinoid system by specific fractions of nutmeg total extract. *Pharmaceutical Biology*, *54*(12), 2933–2938. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1194864>
- Elufioye, T. O., Obuotor, E. M., Agbedahunsi, J. M., & Adesanya, S. A. (2016). Cholinesterase inhibitory activity and structure elucidation of a new phytol derivative and a new cinnamic acid ester from *Pycnanthus angolensis*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, *26*(4), 433–437. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.01.010>
- Ferri, P. H., & Barata, L. E. S. (1992). Neolignans and a phenylpropanoid from *Virola pavanis* leaves. *Phytochemistry*, *31*(4), 1375–1377. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(92\)80294-O](https://doi.org/10.1016/0031-9422(92)80294-O)
- Fierro-Arias, L., Campos-Cornejo, N. G., Contreras-Ruiz, J., Espinosa-Maceda, S., López-Gehrke, I., Márquez-Cárdenas, R., ... Rodríguez-Alcocer, A. N. (2017). Productos enzimáticos (hialuronidasa, colagenasa y lipasa) y su uso en dermatología. *Dermatologia Revista Mexicana*, *61*(3), 206–219.
- Filho, R. Braz, Leite, M. F. F., & Gottlieb, O. R. (1973). Constitutions of diarylpropanoids from *Virola multinervia*. *Phytochemistry*, *12*(2), 417–419. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(73\)80031-7](https://doi.org/10.1016/0031-9422(73)80031-7)
- Filho, Raimundo Braz, Da Silva, M. S., & Gottlieb, O. R. (1980). Flavonoids from *Iryanthera laevis*. *Phytochemistry*, *19*(6), 1195–1197. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(80\)83082-2](https://doi.org/10.1016/0031-9422(80)83082-2)
- Filleur, F., Le Bail, J., Duroux, J. L., Simon, A., & Chulia, J. (2001). Antiproliferative, Anti-Aromatase, Anti-17 B-HSD and Antioxidant Activities of Lignans Isolated from *Myristica argentea*. *Planta Medica*, *67*(5), 700–704.
- Filleur, F., Pouget, C., Allais, D. P., Kaouadji, M., & Chulia, A. J. (2002). Lignans and neolignans from *Myristica argentea* warb. *Natural Product Letters*, *16*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1080/1057563029001/4764>
- Franca, N. C., Diaz, P. P. D., Gottlieb, O. R., & De Paula Rosa, B. (1974). Flavans from *Iryanthera* species. *Phytochemical Reports*, *13*, 1631–1632.

- Garzon, L., Guarin, C., Martinez, J., & Cuca, L. (1987). Estudio Quimico de la Familia Myristicaceae. *Noticias Quimicas*, 11(45), 21–25.
- Gonzalez, M. J., Pinto, M. M. M., Kijjoa, A., Kengthong, S., Mondanondra, I., Silva, A. M. S. Herz, W. (2002). 5,7-Dihydroxychromones and 8-hydroxytetrahydrochromones from *Horsfieldia irya*. *Phytochemistry*, 61, 995–998.
- González, M. J. T. G., Pinto, M. M. M., Kijjoa, A., Anantachoke, C., & Herz, W. (1993). Stilbenes and other constituents of *Knema austrosiamensis*. *Phytochemistry*, 32(2), 433–438. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)95010-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)95010-6)
- Gopalarkishnan, M., & Mathews, A. (1983). Proanthocyanidins of nutmeg. *Indian Cocoa Arecanut Species Journal*, 64, 105.
- Gottlieb, O. R., Maia, J. G. S., & de S. Ribeiro, M. N. (1976). Neolignans from *Virola carinata*. *Phytochemistry*, 15(5), 773–774. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)94440-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)94440-6)
- Harvey, A. L., Edrada-Ebel, R., & Quinn, R. J. (2015). The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug Discovery*, pp. 111–129. <https://doi.org/10.1038/nrd4510>
- Herath, B., & Priyadarshini, A. (1997). Lignans from *Myristica dactyloides*. *Phytochemistry*, 44(4), 699–703.
- Hien, T. T., Oh, W. K., Nguyen, P. H., Oh, S. J., Lee, M. Y., & Kang, K. W. (2011). Nectandrin B activates endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation in endothelial cells: Role of the AMP-activated protein kinase/estrogen receptor α /phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Molecular Pharmacology*, 80(6), 1166–1178. <https://doi.org/10.1124/mol.111.073502>
- Hinojosa, J. C., Ramos, R. A., & Vital, V. S. (2010). Inhibidores de la aromatasas. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción. *Revista Mexicana de Medicina de La Reproducción*, 3(2), 63–68.
- Hiruma-Lima, C. A., Batista, L. M., de Almeida, A. B. A., de Pietro Magri, L., dos

- Santos, L. C., Vilegas, W., & Brito, A. R. M. S. (2009). Antiulcerogenic action of ethanolic extract of the resin from *Virola surinamensis* Warb. (Myristicaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 406–409. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.023>
- Hyun Shin, K., Nam Kim, O., & Sick Woo, W. (1988). Isolation of hepatic drug metabolism inhibitors from the seeds of *Myristica fragrans*. *Archives of Pharmacal Research*, 11(3), 240–243. <https://doi.org/10.1007/BF02855554>
- Integrated Taxonomic Information System (ITIS). (n.d.). Retrieved from <http://www.itis.gov>
- Jaiswal, P., Kumar, P., Singh, V. K., & Singh, D. K. (2009). Enzyme inhibition by molluscicidal components of *Myristica fragrans* Houtt. in the nervous tissue of snail *lymnaea acuminata*. *Enzyme Research*, 1–6. <https://doi.org/10.4061/2010/478746>
- Jiang, B., Liang, Y., Sun, X., Liu, X., Tian, W., & Ma, X. (2015). Potent Inhibitory Effect of Chinese Dietary Spices on Fatty Acid Synthase. *Plant Foods for Human Nutrition*, 70(3), 257–262. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0486-5>
- Jin, Q., & Zhao, J.-F. (2014). *Patent Application Publication No.: US 2014/0371491 A1*.
- Johnson, T. O., Ermolieff, J., & Jirousek, M. R. (2002). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1(9), 696–709. <https://doi.org/10.1038/nrd895>
- Kang, J., Tae, N., Min, B. S., Choe, J., & Lee, J. H. (2012). Malabaricone C suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses via inhibiting ROS-mediated Akt/IKK/NF-κB signaling in murine macrophages. *International Immunopharmacology*, 14(3), 302–310. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.08.006>
- Kato, M. J., Yoshida, M., & Gottlieb, O. R. (1992). Flavones and lignans in flowers, fruits and seedlings of *Virola venosa*. *Phytochemistry*, 31(1), 283–287. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(91\)83055-P](https://doi.org/10.1016/0031-9422(91)83055-P)
- Khanom, F., Kayahara, H., & Tadasa, K. (2000). Superoxide-scavenging and

- prolyl endopeptidase inhibitory activities of bangladeshi indigenous medicinal plants. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 64(4), 837–840. <https://doi.org/10.1271/bbb.64.837>
- Kuete, V., Nono, E. C. N., Mkounga, P., Marat, K., Hultin, P. G., & Nkengfack, A. E. (2011). Antimicrobial activities of the CH₂Cl₂-CH₃OH (1 : 1) extracts and compounds from the roots and fruits of *Pycnanthus angolensis* (Myristicaceae). *Natural Product Research*, 25(4), 432–443. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.522577>
- Kuhajda, F. P. (2006). Fatty acid synthase and cancer: New application of an old pathway. *Cancer Research*, 66(12), 5977–5980. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4673>
- Kunitomo, E. (2004). *JP 2004002268 A 20040108*.
- Lee, K. K., Kim, J. H., Cho, J. J., & Choi, J. D. (1999). Inhibitory effects of 150 plant extracts on elastase activity, and their anti-inflammatory effects. *International Journal of Cosmetic Science*, 21(2), 71–82. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2494.1999.181638.x>
- Longuefosse, J. L., & Nossin, E. (1996). Medical ethnobotany survey in Martinique. *Journal of Ethnopharmacology*, 53(3), 117–142. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(96\)01425-0](https://doi.org/10.1016/0378-8741(96)01425-0)
- Lopes, N. P., Kato, M. J., & Yoshida, M. (1999). Antifungal constituents from roots of *Virola surinamensis*. *Phytochemistry*, 51(1), 29–33. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00709-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00709-2)
- Maia, A., Schmitz-Afonso, I., Martin, M. T., Awang, K., Laprévotte, O., Guéritte, F., & Litaudon, M. (2008). Acylphenols from *Myristica crassa* as new acetylcholinesterase inhibitors. *Planta Medica*, 74(12), 1457–1462. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1081336>
- Mansoor, T. A., Ramalho, R. M., Rodrigues, C. M. P., & Ferreira, M. J. U. (2012). Dibenzylbutane- and butyrolactone-type lignans as apoptosis inducers in human hepatoma HuH-7 cells. *Phytotherapy Research*, 26(5), 692–696.

- <https://doi.org/10.1002/ptr.3629>
- Martati, E., Boonpawa, R., van den Berg, J. H. J., Paini, A., Spenkeliink, A., Punt, A., Rietjens, I. M. C. M. (2014). Malabaricone C-containing mace extract inhibits safrole bioactivation and DNA adduct formation both in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology*, 66, 373–384. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.01.043>
- Martín-López, M., Perea, J. M., Morabet, L., & Navarro, J. F. (2008). Update of the role of the MAO-A enzyme in regulating aggressive behavior. *Psiquiatria Biologica*, 15(5), 175–181. [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(08\)76488-1](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(08)76488-1)
- Martínez, E., Marcos, M., Domínguez, F., Arias, E., Villafranca, M., & Dueñas, T. (2000). Marcadores tumorales circulantes con valor pronóstico. *ANALES Sis San Navarra*, 24(1), 53–61. Retrieved from <https://web.archive.org/web/20070315211139/http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/suple1/pdf/04-marcadores.pdf>
- Martínez, J. C., Cuca, L. E., & Rodríguez, J. L. (1994). Lignanos en *Osteophloeum sulcatum*. *Revista Colombiana de Química*, 23(2), 9–16.
- Martínez, J., & Cuca, L. E. (1989). Dihidrochalconas en corteza de *Iryanthera laevis*. *Revista Colombiana de Química*, 18(1), 37–46.
- Martínez V., J. C., Aldana J., M. I., & Cuca S., L. E. (1999). Dibenzylbutane lignans from *Virola sebifera* leaves. *Phytochemistry*, 50(5), 883–886. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00615-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00615-3)
- Martínez V., J. C., & Cuca, L. E. (1987). Flavonoids from *Virola calophylloidea*. *Journal of Natural Products*, 50(6), 1045–1047.
- Martínez V., J. C., Cuca, L. E., & Martínez, P. (1985). Lignano Furofuránicos en Corteza de *Virola Sebifera* (Aublet). *Revista Colombiana de Química*, 14(1 y 2), 117–125.
- Martínez Valderrama, J. C. (2000). Distribution of flavonoids in the Myristicaceae. *Phytochemistry*, 55(6), 505–511. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00114-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00114-X)
- Mckenna, D. J., Towers, G. H. N., & Abbott, F. S. (1984). Monoamine Oxidase

- Inhibitors in South American Hallucinogenic Plants Part 2: Constituents of Orally-Active Myristicaceous Hallucinogens. *Journal of Ethnopharmacology*, 12, 179–211. Retrieved from https://catbull.com/alamut/Bibliothek/DennisJEthn84_1.pdf
- McKinney, M. K., & Cravatt, B. F. (2005). Structure and Function of Fatty Acid Amide Hydrolase. *Annual Review of Biochemistry*, 74(1), 411–432. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.74.082803.133450>
- Megawati, Darmawan, A., Fajriah, S., Primahana, G., Dewi, R. T., Minarti, & Meiliawati, L. (2017). Antioxidant and α -glucosidase activities of benzoic acid derivates from the bark of *Myristica fatua* Houtt. *AIP Conference Proceedings*, 1904. <https://doi.org/10.1063/1.5011884>
- Michán, L., & Muñoz-Velasco, I. (2013). Cienciometría para ciencias médicas: definiciones, aplicaciones y perspectivas. *Investigación En Educación Médica*, 2(6), 100–106. [https://doi.org/10.1016/s2007-5057\(13\)72694-2](https://doi.org/10.1016/s2007-5057(13)72694-2)
- Ming, D. S., López, A., Hillhouse, B. J., French, C. J., Hudson, J. B., & Towers, G. H. N. (2002). Bioactive constituents from *Iryanthera megistophylla*. *Journal of Natural Products*, 65(10), 1412–1416. <https://doi.org/10.1021/np020169l>
- Morsomme, P., & Boutry, M. (2000). The plant plasma membrane H⁺ATPase: structure, function and regulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1465, 1–16.
- Mukherjee, P. K., Kumar, V., Mal, M., & Houghton, P. J. (2007). Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine*, 14(4), 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.02.002>
- Muñoz Acuña, U., Carcache, P. J. B., Matthew, S., & Carcache De Blanco, E. J. (2016). New acyclic bis phenylpropanoid and neolignans, from *Myristica fragrans* Houtt., exhibiting PARP-1 and NF- κ B inhibitory effects. *Food Chemistry*, 202, 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.060>
- Nelson, D., & Cox, M. (2005). *Lehninger Principios de Bioquímica* (Cuarta; Omega, Ed.). Barcelona.
- Orduz, L. L. (2015). *Perfilado metabólico de plantas del género Virola spp*

- (*Myristicaceae*) provenientes de la Amazonía y Orinoquía Colombiana y evaluación de la actividad antifúngica contra *Fusarium oxysporum*.
- Othman, M. A., Sivasothy, Y., Looi, C. Y., Ablat, A., Mohamad, J., Litaudon, M., & Awang, K. (2016). Acylphenols and dimeric acylphenols from *Myristica maxima* Warb. *Fitoterapia*, 111, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.04.004>
- Patro, B. S., Bauri, A. K., Mishra, S., & Chattopadhyay, S. (2005). Antioxidant activity of *Myristica malabarica* extracts and their constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(17), 6912–6918. <https://doi.org/10.1021/jf050861x>
- Ramadhan, R., & Phuwapraisirisan, P. (2015). New arylalkanones from *Horsfieldia macrobotrys*, effective antidiabetic agents concomitantly inhibiting α -glucosidase and free radicals. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25(20), 4529–4533. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.08.069>
- Roth, I., & Lindorf, H. (2014). Desarrollo y anatomía del fruto y de la semilla de *Myristica fragrans* Van Houtt. *Acta Botánica Venezolánica*, 9(1), 149–176.
- Rotz R., R., Cuca S., L., & Martínez V., J. (1987). Lignanos en hojas de *Virola sebifera*. *Revista Colombiana de Química*, 16(1–2), 51–55.
- Ruge, C., Cuca, L. E., & Martinez, J. C. (1998). Estudio Químico Y Microbiológico Del Extracto Etanólico De Las Hojas Y Corteza De *Virola calophylla* (*Myristicaceae*). *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 27, 25–29.
- Sartorelli, P., Young, M. C. M., & Kato, M. J. (1998). Antifungal lignans from the arils of *Virola oleifera*. *Phytochemistry*, 47(6), 1003–1006. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)80061-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)80061-7)
- Sawadjoon, S., Kittakoop, P., Kirtikara, K., Vichai, V., Tanticharoen, M., & Thebtaranonth, Y. (2002a). Atropisomeric myristinins: Selective COX-2 inhibitors and antifungal agents from *Myristica cinnamomea*. *Journal of Organic Chemistry*, 67(16), 5470–5475. <https://doi.org/10.1021/jo020045d>
- Sawadjoon, S., Kittakoop, P., Kirtikara, K., Vichai, V., Tanticharoen, M., &

- Thebtaranonth, Y. (2002b). Atropisomeric myristinins: Selective COX-2 inhibitors and antifungal agents from *Myristica cinnamomea*. *Journal of Organic Chemistry*, 67(16), 5470–5475. <https://doi.org/10.1021/jo020045d>
- Shapiro, B. H. (1985). Pituitary - dependent masculinization of hepatic hexobarbital hydroxylase in Crl:CD-1 (ICR)BR mice. *Life Sciences*, 36, 1169–1174.
- Sharma, M., & Kumar, M. (2007). Radioprotection of Swiss Albino Mice by *Myristica fragrans* houtt. *Journal of Radiation Research*, 48(2), 135–141. <https://doi.org/10.1269/jrr.0637>
- Silva, D., Cavalheiro, A. J., Yoshida, M., & Gottlieb, O. R. (1995). Flavolignoids from fruits of *Iryanthera grandis*. *Phytochemistry*, 38(4), 1013–1016.
- Silva, D., Yoshida, M., & Kato, M. J. (1997). Flavonoids from *Iryanthera sagotiana*. *Science*, 121(100), 9–12.
- Silva, D., Zhang, Y., Santos, L., Bolzani, V., & Nair, M. (2007). Lipoperoxidation and Cyclooxygenases 1 and 2 Inhibitory Compounds from *Iryanthera juruensis*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 2569–2574.
- Silverman, R. B., & Holladay, M. W. (2015). The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action: Third Edition. In *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action: Third Edition*. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-64537-2>
- Sivasothy, Y., Loo, K. Y., Leong, K. H., Litaudon, M., & Awang, K. (2015). A potent alpha-glucosidase inhibitor from *Myristica cinnamomea* King. *Phytochemistry*, 122, 265–269. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.12.007>
- Sofidiya, M. O., & Awolesi, A. O. (2015). Antinociceptive and antiulcer activities of *Pycnanthus angolensis*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 25(3), 252–257. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.05.004>
- Stecanella, L. A., Taveira, S. F., Marreto, R. N., Valadares, M. C., Vieira, M. de S., Kato, M. J., & Lima, E. M. (2013). Development and characterization of PLGA nanocapsules of grandisin isolated from *Viola surinamensis*: In vitro release

- and cytotoxicity studies. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 23(1), 153–159. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000128>
- Suffredini, I. B., de Sousa, S. R. N., Frana, S. A., Suffredini, H. B., Díaz, I. E. C., & Paciencia, M. L. B. (2016). Multivariate Analysis of the Terpene Composition of *Osteophloeum platyspermum* Warb. (Myristicaceae) and Its Relationship to Seasonal Variation Over a Two-Year Period. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 19(6), 1380–1393. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2016.1215264>
- Taylor, C. M., & Alvarez, D. (2000). La Familia de Árboles Tropicales Myristicaceae en el Departamento del Valle del Cauca, Colombia. *Biota Colombiana*, 1(1), 106–108.
- Tchinda, A. T., Tchuendem, M. H., Khan, S. N., Omar, I., Ngandeu, F., Nkeng, P. E. A., & Choudhary, I. M. (2008). Antioxidant activity of the crude extract of the fruits of *Pycnanthus angolensis* and α -glucosidase inhibitory activity of its constituents. *Pharmacologyonline*, 1, 422–431.
- The Plant List. (2013). Retrieved from <http://www.theplantlist.org>
- Ureta Adrianzén, M. (2010). Revisión taxonómica de la familia Myristicaceae de la selva central, Oxapampa-Perú. *Intropica: Revista Del Instituto de Investigaciones Tropicales*, 5(1), 29–36. <https://doi.org/10.21676/23897864.151>
- Viveros-Paredes, J. M., Gonzalez-Castañeda, R. E., Escalante-Castañeda, A., Tejeda-Martínez, A. R., Castañeda-Achutiguí, F., & Flores-Soto, M. E. (2019). Efecto del inhibidor de amida hidrolasa de ácidos grasos en el daño neuronal dopaminérgico inducido por MPTP. *Neurología*, 34(3), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.11.008>
- Wallace, J. L. (1997). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Gastroenteropathy: The Second Hundred Years. *Gastroenterology*, 112(3), 1000–1016. [https://doi.org/10.1053/s0016-5085\(03\)01972-3](https://doi.org/10.1053/s0016-5085(03)01972-3)
- Weniger, B., Robledo, S., Arango, G. J., Deharo, E., Aragón, R., Muñoz, V., ... Anton, R. (2001). Antiprotozoal activities of Colombian plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 78(2–3), 193–200. <https://doi.org/10.1016/S0378->

8741(01)00346-4

- Yang, S., Na, M., Jang, J. P., Ah Kim, K., Kim, B. Y., Ju Sung, N., ... Seog Ahn, J. (2006). Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase 1B by Lignans from *Myristica fragrans*. *Phytotherapy Research*, 20, 680–682. <https://doi.org/10.1002/ptr.1935>
- Yanti. (2010). Inhibition of Urokinase-Type Plasminogen Activator Expression by Macelignan in Porphyromonas gingivalis Supernatant-Induced Human Oral Epithelial Cells. *HAYATI Journal of Biosciences*, 17(1), 31–37. <https://doi.org/10.4308/hjb.17.1.31>
- Zacchino, S., Rodríguez, G., Santecchia, C., Pezzenati, G., Giannini, F., & Enriz, R. (1998). In vitro studies on mode of action of antifungal 8.O.4'-neolignans occurring in certain species of *Virola* and related genera of Myristicaceae. *Journal of Ethnopharmacology*, 62(1), 35–41. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00056-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00056-7)
- Zamora, R., Vodovotz, Y., & Billiar, T. (2000). Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Molecular Medicine*, 6(5), 347–373.
- Zeng, L., Gu, Z.-M., Fang, X.-P., & McLaughlin, J. (1994). Kneglomeratol, Kneglomeratanones A and B, and related bioactive compounds from *Knema glomerata*. *Journal of Natural Products*, 57(3), 376–381.