



Micro-organismos Extremófilos com Potencial de Aplicação na Indústria Farmacêutica

Extremophilic Microorganisms With Potential Applications in the Pharmaceutical Industry

Salatiel Henrique Pereira de Lima

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia - (RENORBIO) - UFRPE. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9876-0398>.

Rafael de Souza Mendonça

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia - (RENORBIO) - UFRPE. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9226-1627>.

Jessyca Camilla Bandeira Alves

Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento de Processos Ambientais – UNICAP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3083-4439>.

Camila Freire de Melo

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia - (RENORBIO) - UFRPE. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8601-5489>.

Isabela Natália da Silva Ferreira

Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2680-1143>.

Galba Maria de Campos-Takaki

Escola ICAM TECH; Centro Multiusuário de Análise e Caracterização de Biomoléculas e Superfície de Materiais-CEMACBIOS, MCTI/UNICAP. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0519-0849>.

Resumo: Micro-organismos extremófilos destacam-se pela habilidade de sobrevivência em ambientes adversos podendo ser classificados de acordo com as condições ambientais que permitem o seu desenvolvimento, como halófilos (que apresentam membranas adaptadas em ambientes salinos), termófilos e hipertermófilos (que suportam e se desenvolvem em elevadas temperaturas), psicrófilos (aqueles que se desenvolvem em baixas temperaturas), acidófilos e alcalófilos (que suportam pHs extremos), e radioresistentes (aqueles com capazes de sobreviver em ambientes com elevados níveis de radiação). Portanto, os extremófilos englobam particularmente, micro-organismos com características genéticas, estruturais, metabólicas e ecológicas distintas como as bactérias arqueias e microalgas. No contexto da biotecnologia, bactérias arqueias e microalgas apresentam notáveis vantagens, podendo ser cultivadas em larga escala sob condições extremas, exigindo pequenas quantidades de nutrientes. E ainda, os micro-organismos extremófilos apresentam elevado potencial de produção de moléculas bioativas, como carotenoides, luteína, zeaxantina e ácidos graxos, que apresentam propriedades farmacológicas, como ação antioxidante, antitumoral, imunomoduladora, antibacteriana e antifúngica. Os micro-organismo extremófilos produzem essas biomoléculas em condições ambientais por micro-organismos em vez de produtos químicos tradicionais apresenta inúmeras vantagens, do ponto de vista da segurança, eficácia e sustentabilidade. O potencial biotecnológico desses micro-organismos extremófilos deve ser incentivado, considerando as propriedades farmacológicas promissoras das moléculas bioativas, que possibilita um rápido crescimento, além de impulsionar a busca por soluções inovadoras na indústria farmacêutica.

Palavras-chave: inovação; moléculas bioativas; propriedades promissoras.

Abstract: Extremophilic microorganisms stand out for their remarkable ability to survive in adverse environments and can be classified according to the environmental conditions that support their development, such as halophiles (which possess membranes adapted to saline environments), thermophiles and hyperthermophiles (which tolerate and thrive at high temperatures), psychrophiles (which grow at low temperatures), acidophiles and alkaliphiles (which withstand extreme pH levels), and radioresistant species (which are capable of surviving in environments with high levels of radiation). Therefore, extremophiles encompass microorganisms with distinct genetic, structural, metabolic, and ecological characteristics, including bacteria, archaea, and microalgae. In the context of biotechnology, archaea and microalgae present notable advantages, as they can be cultivated on a large scale under extreme conditions while requiring minimal amounts of nutrients. Furthermore, extremophilic microorganisms exhibit a high potential for the production of bioactive molecules such as carotenoids, lutein, zeaxanthin, and fatty acids, which possess pharmacological properties including antioxidant, antitumor, immunomodulatory, antibacterial, and antifungal activities. The production of these biomolecules by extremophilic microorganisms under environmental conditions, as opposed to traditional chemical synthesis, offers numerous advantages in terms of safety, efficacy, and sustainability. The biotechnological potential of these extremophilic microorganisms should be further encouraged, considering the promising pharmacological properties of their bioactive molecules, which not only enable rapid growth but also drive the search for innovative solutions in the pharmaceutical industry.

Keywords: innovation; promising properties; bioactive molecules.

INTRODUÇÃO

Os extremófilos são micro-organismos que possuem a capacidade de sobreviver em ambientes considerados hostis para a maioria das formas de vida, podendo ser encontrados em ambientes com condições extremas de temperatura, pH, salinidade e pressão atmosférica, com parâmetros elevados para a maior parte dos seres vivos (Coker, 2019; Ye *et al.*, 2023).

Esses micro-organismos são nomeados com base nos estresses que toleram e incluem acidófilos, alcalófilos, halófilos, termófilos e psicrófilos. Essa categoria engloba diversos microorganismos, incluindo bactérias, arqueias (um grupo de micro-organismos com características distintas das eubactérias e dos eucariotos) e microalgas (Sampaio; Cruz, 2014; Cereijo *et al.*, 2018; Jiménez; Acosta; Arango, 2020).

Para fins de biotecnologia, os micro-organismos extremófilos são promissores oferecendo vantagens notáveis, pois podem ser cultivados em larga escala sob condições extremas, exigindo quantidades relativamente pequenas de nutrientes. Além disso, são ricos em compostos bioativos com propriedades farmacológicas (Guschina; Harwood, 2006; Pyle; Garcia; Wen, 2008; Gong *et al.*, 2011; Pereira *et al.*, 2012; Scranton *et al.*, 2015).

Esses compostos bioativos incluem carotenoides, Luteína, Zeaxantina, e ácidos graxos, que apresentam propriedades farmacológicas, como antibiofilme, antioxidantes, antitumorais, imunomoduladoras, antibacterianas, antifúngicas, entre outras (Qian; Xu; Fusetani, 2009; Gong *et al.*, 2011; Sampaio; Cruz, 2014; Scranton *et al.*, 2015; Dolganyuk *et al.*, 2020; Barros De Medeiros *et al.*, 2022).

Os micro-organismo extremófilos produzem moléculas bioativas em condições ambientais extremas, considerando a habilidade de suportar alterações bioquímicas e moleculares únicas durante o desenvolvimento. A produção de compostos bioativos por micro-organismos em vez de produtos químicos tradicionais apresenta inúmeras vantagens, segurança, eficiência e sustentabilidade (Barros De Medeiros *et al.*, 2022; Ye *et al.*, 2023).

Vingiani *et al.* (2019) destacaram a crescente busca de micro-organismos extremófilos e suas aplicações biotecnológicas, no âmbito da expressão heteróloga, edição gênica, superexpressão de proteínas, fonte de enzimas para aplicações industriais e extração de compostos bioativos para diversos fins, incluindo cosmeceúticos, nutracêuticos e produtos farmacêuticos.

O potencial biotecnológico dos micro-organismos extremófilos com propriedades bioativas vêm crescendo rapidamente, impulsionado a busca por soluções inovadoras, em especial para a indústria farmacêutica (Mayfield *et al.*, 2007; Scranton *et al.*, 2015; Ye *et al.*, 2023). Nesse contexto, estudos são apresentados dirigidos para ampliar os conhecimentos e aplicações biotecnológicas de extremófilos (hipertermófilos, psicrófilos, acidófilos e alcalófilos, e radioresistentes).

Micro-Organismos Extremófilos

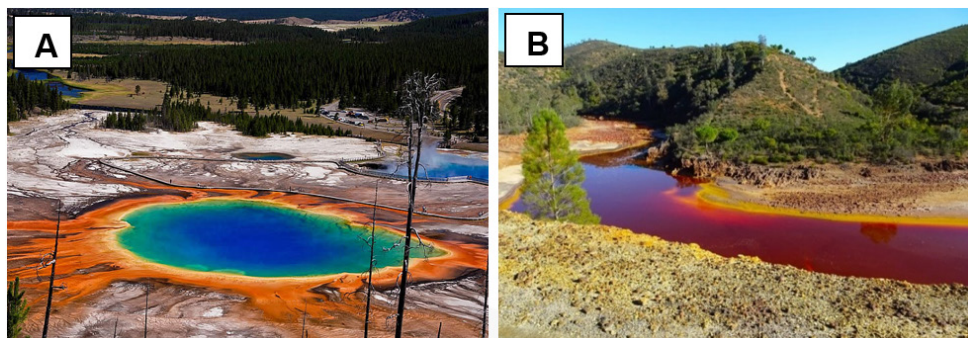
Histórico dos micro-organismos extremófilos

O conceito de “extremófilos” foi inicialmente proposto por MacElroy em 1974, para descrever ambientes que possuem condições extremas, caracterizados por uma biodiversidade limitada, ou seja, ambientes nos quais a maior parte dos organismos não sobreviver (Nascimento-Dias, 2023). Os ambientes extremos são caracterizados como regiões polares, locais ácido ou alcalino, lagos com níveis de salinidade próximos à saturação, áreas abissais com temperaturas baixas ou elevada exposição à radiação (Emiliani *et al.*, 2018; Jiménez, 2022).

Em várias partes do mundo, é possível encontrar exemplos de ambientes extremos, tais como as zonas vulcânicas e os sistemas hidrotermais submarinos. Na Figura 1A, pode-se observar o Parque Nacional de Yellowstone nos Estados Unidos (EUA), que exemplifica um ambiente no qual a temperatura excede de 80°C (Rothschild; Mancinelli, 2001).

Outro exemplo ilustrativo (figura 1B) refere-se a regiões ácidas, como o Rio Tinto, situado na Espanha. O pH varia aproximadamente de 1,5 a 3 e apresenta uma elevada quantidade de sulfatos Fe^{3+} , além de metais pesados como Zn^{2+} e Cu^{2+} , juntamente com outros elementos. Inúmeras variedades de organismo foram previamente identificadas nesse local, incluindo o *Thermoplasma acidophilum* e *Acidithiobacillus ferrooxidans* (Rufo; Rodríguez; De La Fuente, 2011; Amaral-Zettler *et al.*, 2011).

Figura 1 - Parque Nacional de Yellowstone, EUA (A) e Rio Tinto na Espanha (B).



Fonte: Bernd Thaller (2023) (A) e Diário de Sevilla (2023) (B).

Classificação dos micro-organismos extremófilos

Os cinco reinos foram originalmente categorizados em duas classificações, segundo organização celular: Procariontes e Eucariontes. No entanto, essa perspectiva da vida revelou que um organismo procariótico o DNA significativamente distinto do DNA bacteriano. Em meados de 1970, Carl Woese adotou uma abordagem baseada em variações genéticas, em oposição às diferenças visuais para categorizar os organismos (Simões *et al.*, 2016; De Araújo Mesquita; De Souza, 2022).

Quando Woese iniciou seu trabalho de classificação, observou que existiam distinções entre certos tipos de organismo que anteriormente haviam sido agrupados com as bactérias, apenas devido à sua característica procarionte. Reconhecendo que esses organismos mereciam uma categoria própria, Carl Woese dividiu o reino Monera, composto por procarionte, em dois grupos: arqueobactérias (posteriormente denominadas de archaea) e bactérias. O terceiro domínio foi reservado para os eucariontes eukarya (Nicolau, 2017).

Woese fez a constatação de que várias archaea eram extremófilas e levou em consideração essa evidência, relacionando-a à antiguidade desses organismos (o termo “archaea” significa antigo). As archaea constituem um grupo diversificado de organismos com seu próprio tipo de rRNA, que difere do encontrado em bactérias. O rRNA desempenha um papel na síntese de polipeptídeos, que por sua vez contribuem para a formação de proteínas. Em muitos casos, as arqueobactérias extremófilas desenvolveram mecanismos de adaptação relacionados às suas membranas celulares para se protegerem de ambientes adversos (Franceschini *et al.*, 2009; Dos Santos *et al.*, 2022).

Inúmeras espécies de extremófilas podem ser observadas entre as archaea, incluindo os Halófilos (adaptam-se em ambientes salinos), Termófilos e hipertermófilos (desenvolvem-se em elevadas temperaturas), Psicrófilos (adaptam-se a condições de temperatura muito baixas), os Acidófilos e Alcalófilos (toleram

pH extremos) e os micro-organismos Radioresistentes (sobrevivem em elevados níveis de radiação). A Tabela 1 apresenta uma variedade de extremófilos e suas respectivas classificações (Rothschild; Mancinelli, 2001; Ye *et al.*, 2023).

Tabela 1- Tipos de extremófilos e suas respectivas classificações.

VARIÁVEL	TIPO	DEFINIÇÃO	EXEMPLOS
Temperatura	Hipertermófilos	Crescimento > 80 °C	Pyrolobus fumarii, 113 °C
	Termófilos	Crescimento 60 – 80 °C	Thermus thermophilus
	Mesófilos		Bacillus subtilis
	Psicrófilos	15-60 °C <15 °C	Pseudoalteromonas
Radiação	Radioresistentes	1.500 até 6.000 Gy	Deinococcus radiodurans
Pressão	Piezófilos	Crescimento 130 Mpa (= 1.283 atm = 18.855 psi)	Thermococcus piezophilus, Tardígrados
Dessecação	Xerófilos	aw <0,8	Artemia salina, nematoides, Chroococcidiopsis
Salinidade	Halófilos	50g sais/L 2-5 M NaCl	Halomonas spp. e Dunaliella salina
pH	Alcalófilos	pH>8.5	Natronobacterium pharaonis
	Acidófilos	pH>5	Sulfolobus solfataricus
Oxigênio	Anaeróbios	Não tolera O2	Methanococcus jannaschii,
	Anaeróbios facultativos	Baixa concentração O2	Clostridium,
	Aeróbios	Necessita de O2	Thermus aquaticus
Metal	Metalotolerante	Altas concentrações de metal (Zn, Co, Cd, Hg, Pb)	Ralstonia sp. CH34 (Zn, Co, Cd, Hg, Pb)

Fonte: tabela adaptada YE *et al.* (2023).

Halófilos

Em situações que exigem adaptação a ambientes extremos, o organismo precisa realizar modificações na sua estrutura celular para sobreviver nesse ambiente. Isso é notável nos halófilos extremos, que incluem a família *Halobacteriaceae* e a *Haloanaerobiales* (Guevara-Luna *et al.*, 2020; Huerta-Ochoa *et al.*, 2023).

Esses microrganismos têm habilidade de acumular íons orgânicos, como K⁺, Na⁺ e Cl⁻, em elevadas concentrações para equilibrar a pressão osmótica externa e manter a integridade de suas células. Além dessa adaptação osmótica, as proteínas desses organismos também apresentam um excesso de resíduos com carga negativa. Além disso, as enzimas catalisadoras necessitam de níveis específicos de salinidade, e os ribossomos passam por modificações (Guevara-Luna *et al.*, 2020; Mukhtar *et al.*, 2020).

Em particular, o gênero *Halobacterium* desenvolveram uma parede celular que contém glicoproteínas com muitos aminoácidos carregados negativamente. Essas glicoproteínas se estabilizam por meio da interação com os íons de sódio presentes no ambiente externo (Aguilera *et al.*, 2010).

Por outro lado, os *Halococcus* possuem paredes celulares compostas por heteropolissacarídeos sulfurados, que são estabilizados por elevados níveis de sódio. Devido à sua necessidade de condições tão específicas para sobreviver em ambientes extremamente salinos, eles são restritos a esses ambientes e não podem sobreviver em ambientes com níveis de salinidade mais baixos (Srivastava *et al.*, 2013; Grant, 2015).

Isso contrasta com os chamados halófilos moderados, que empregam estratégias de adaptação mais flexíveis, permitindo respostas ágeis às variações de salinidade. Essas estratégias englobam a acumulação de solutos compatíveis de baixa massa molecular, que, mesmo em concentrações elevadas, não provocam danos (Ye *et al.*, 2023).

Por exemplo, a microalga do gênero *Dunaliella* utiliza o soluto glicerol para equilibrar a pressão osmótica em ambientes salinos. Essa estratégia não implica em alterações na estrutura celular e permite respostas rápidas às mudanças no ambiente (Liang; Xue; Jiang, 2019; Keil *et al.*, 2023).

Hipertermófilos

Os organismos cujo crescimento ocorre em temperaturas superiores a 80 °C são predominantemente procariontes. Na maioria dos casos, são anaeróbios obrigatórios e de alguma maneira utilizam compostos de enxofre em seus processos metabólicos (Dos Santos *et al.*, 2022).

Os mecanismos de adaptação a altas temperaturas ainda representam um enigma significativo para a ciência, uma vez que não está completamente claro como as biomoléculas do organismo, tais como as proteínas, conseguem manter sua estrutura intacta nos seres hipertermófilos, ao contrário do que acontece com outros organismos quando a temperatura celular se eleva (Darling De Andrade; Altino, 2019).

Acredita-se que, em virtude das condições termo redutoras presentes em fontes hidrotermais, como sugerido na teoria do mundo de ferro-enxofre, formulada em 1988, os primeiros organismos que habitaram a Terra podem ter sido hipertermófilos (Madigan *et al.*, 2016).

Os hipertermófilos possuem uma faixa de temperatura ótima que varia de 80° a 110°. Eles exibem uma morfologia característica, frequentemente assumindo formas esféricas e irregulares, e alguns deles, como o *Thermoplasma acidophilum*, podem não possuir parede celular (Ruepp *et al.*, 2000; Freisleben, 2019).

Termófilos

Termófilos são denominados de organismos cujo intervalo de temperatura ótima varia de 50° a 70°C, com uma tolerância máxima de até 90°C. Essas

temperaturas são frequentemente encontradas em ambientes como águas termais. Os termófilos apresentam benefícios não apenas para instalações de produção localizadas em regiões tropicais e subtropicais, mas também para prevenir a contaminação em ambientes de alta temperatura (Khongto; Laoteng; Tongta, 2010; Delgado *et al.*, 2019).

Na literatura, encontram-se exemplos de bioprodução por micro-organismos termofílicos, como a síntese de ácido succínico por *Issatchenkia orientalis*, n-butanol e isobutanol por *Thermoanaerobacterium saccharolyticum* e *Clostridium thermocellum* recombinantes, bem como a produção de etanol e ácidos graxos por cepas recombinantes de *Hansenula polymorpha* (Bhandiwad *et al.*, 2014; Xiao *et al.*, 2014; Löbs *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2019; Ye *et al.*, 2023).

Acidófilos e alcalófilos

Acidófilos são micro-organismos que se desenvolvem em ambientes extremamente ácidos, com um pH inferior a 3. Eles podem ser localizados em todos os três domínios da vida (Archaea, bactérias e Eucarya) (Krulwich; Sachs; Padan, 2011).

Os acidófilos desenvolvem em locais ricos em ácido sulfúrico, como fontes ácidas de enxofre e locais associados à mineração, onde a oxidação microbiana de pirita e outros compostos de enxofre reduzidos resulta na produção de ácido sulfúrico. Esses ambientes ácidos ocorrem naturalmente devido a processos geoquímicos, como emissões de gases sulfurosos em vulcões (Coni *et al.*, 2022).

Um exemplo de acidófilo é o *Ferroplasma acidiphilum*, uma espécie de microrganismo oxidante de ferro, que é imóvel devido à ausência de flagelos. Ele habita ambientes ricos em metais pesados, com elevada concentração de ferro e enxofre, e seu pH ideal é em torno de 1,7. Além de usar o ferro como fonte de energia, essa espécie também incorpora em grande parte de suas proteínas celulares (Ferrer *et al.*, 2007; Golyshina *et al.*, 2017).

Tanto os acidófilos quanto os alcalófilos são altamente adaptados a extremos de pH, com acidófilos resistindo a níveis de pH próximos a 0 e alcalófilos a pH de aproximadamente 11,5. Ainda não está claro qual mecanismo permite que eles mantenham a homeostase do pH, já que o pH intracelular dos acidófilos varia entre 5 e 7, e o dos alcalófilos entre 7 e 9 (Jiménez, 2022).

Uma vez que os componentes celulares não sofrem grandes alterações em resposta à acidez ou alcalinidade, a pesquisa sobre a adaptação desses microrganismos tem se concentrado principalmente em modificações nas membranas celulares (Itabaiana Jr, 2016).

Radioresistentes

As bactérias pertencentes aos gêneros *Deinococcus* e *Rubrobacter* demonstram uma notável capacidade de resistência a ambientes com elevados níveis de radiação gama e ultravioleta, conforme documentado por Ferreira *et al.* em 1999. Essas bactérias possuem a incrível habilidade de persistir em níveis de

radiação gama milhares de vezes acima dos encontrados naturalmente na terra (Chen *et al.*, 2004).

Dentre essas bactérias, *Deinococcus radiodurans* merece destaque, sendo considerado o microrganismo mais resistente já conhecidos. O *Deinococcus radiodurans* é capaz de suportar não apenas altos níveis de radiação, mas também condições adversas, como temperaturas frias, vácuo, desidratação e ambientes ácidos. Uma de suas características mais proeminentes é a extrema eficiência de seus mecanismos de reparação de DNA. Essa propriedade se revela altamente relevante para sua adaptação em diversos ambientes extremos (Cox; Battista, 2005; Slade; Radman, 2011).

Psicrófilos

Os organismos conhecidos como psicrófilos são aqueles que dependem de baixas temperaturas para sua sobrevivência. Para o seu crescimento, eles geralmente requerem temperaturas por volta de 15-18 °C, com uma máxima de cerca de 20°C e mínima de 0°C (Santos; Fonseca, 2001; Britto *et al.*, 2007; Belmar; Alfonso).

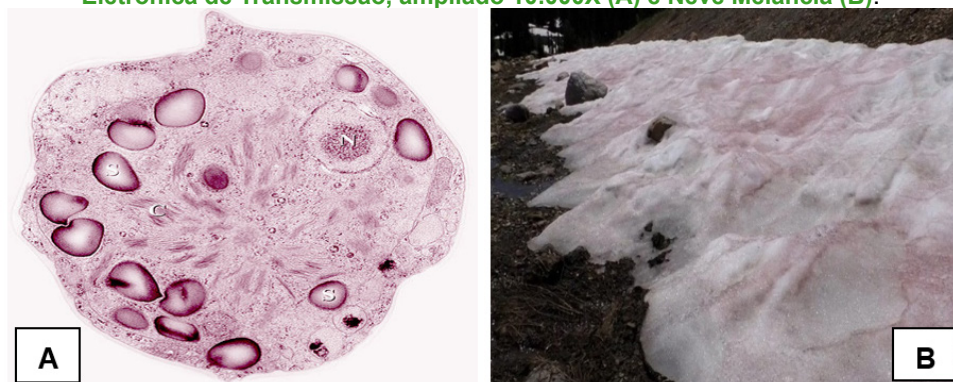
Essa característica pode ser explicada pelo elevado teor de ácidos graxos insaturados presentes em suas membranas, os quais ajudam a manter o estado semifluido da membrana em temperaturas baixas, evitando a inibição das funções celulares e protegendo a célula contra o congelamento. É importante observar que o congelamento, nesses casos, não necessariamente leva à morte dos microrganismos (Reis Filho; Iaria, 1981; Paulino-Lima; Lage, 2010).

Chlamydomonas nivalis, uma alga verde psicrófila que atribui sua coloração vermelha a um pigmento brilhante denominado carotenóide. Esse pigmento não só protege o cloroplasto da alga contra a intensa radiação ultravioleta visível, mas também, contra o calor excessivo (Duval; Shetty; Thomas, 1999; Zheng *et al.*, 2020; Bazzani *et al.*, 2021).

As *Chlamydomonas nivalis* (Figura 2A) são encontradas em grande quantidade nos mares polares e nos sedimentos do fundo do oceano, onde a escuridão e temperatura que não ultrapassam 4°C, além de se desenvolverem em geleiras alpinas e na neve, e frequentemente, em concentrações suficientes para tingir o gelo com tons exóticos (Bazzani *et al.*, 2021). Esse fenômeno é frequente durante o verão em regiões polares alpinas e costeiras, como na Serra Nevada da Califórnia.

Quando a temperatura aumenta na primavera e a neve derrete, as algas produzem esporos ricos em carotenoides, que dão um tom vermelho brilhante à neve. Em alguns lugares, esse fenômeno é conhecido como Neve Melancia (Figura 2B) (Duval; Shetty; Thomas, 1999; Painter *et al.*, 2001; Zheng *et al.*, 2020). À medida que a neve derrete, esses esporos podem manter sua coloração durante todo o verão, até a chegada das primeiras nevascas, quando germinam para dar origem a uma nova geração de algas psicrófilas (Lu *et al.*, 2012; Zheng *et al.*, 2020).

Figura 2 - *Chlamydomonas nivalis* observada através de Microscopia Eletrônica de Transmissão, ampliado 10.000X (A) e Neve Melancia (B).



Fonte: ARSUSDA (2008) (A) e KSTU (2023).

APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS DE MICRO-ORGANISMOS EXTREMÓFILOS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

O potencial biotecnológico dos micro-organismos extremófilos é cada vez mais promissor para a comunidade científica. Anteriormente esses organismos costumavam ser vistos apenas como curiosidade, contudo, atualmente, estão sendo reconhecidos como soluções viáveis para enfrentar os desafios econômicos e ambientais em diversos processos industriais. Nesse contexto, não apenas o metabolismo altamente adaptado às condições extremas, mas também, às enzimas envolvidas no processo de produção, as quais frequentemente apresentam propriedades com elevado potencial biotecnológico.

Os extremófilos também apresentam destaque na busca de novos medicamentos e produtos farmacêuticos devido à sua capacidade de sintetizar compostos químicos com propriedades únicas (Queissada *et al.*, 2019).

Os micro-organismos extremófilos são produtores de diversos compostos bioativos de interesse comercial com características diversas, incluindo: carotenoides, Luteína, Zeaxantina, e ácidos graxos, que possuem propriedades farmacológicas, como antibiofilme, antioxidantes, antitumorais, imunomoduladoras, antibacterianas, antifúngicas, entre outras (Sampaio; Cruz, 2014; Cereijo *et al.*, 2018; Jiménez; Acosta; Arango, 2020).

Esses micro-organismos, são nomeados com base nos estresses que conseguem tolerar: termófilos (que suportam altas temperaturas), psicrófilos (adaptados a baixas temperaturas), piezófilos ou barófilos (resistentes a altas pressões), halófilos (capazes de sobreviver em altas concentrações de sais), acidófilos e alcalófilos (que prosperam em extremos de pH). Essa categoria abrange uma ampla variedade de microrganismos, como bactérias, arqueias (um grupo de

micro-organismos distintos das bactérias e dos eucariotos) e microalgas, todos eles apresentando potencial biotecnológico (Horvath, 2022; Ye *et al.*, 2023).

Bactérias

As bactérias extremófilas são micro-organismos com a capacidade de sobreviver e prosperar em condições ambientais adversas que seriam letais para a maioria dos outros seres vivos. Essas condições incluem ambientes com temperaturas elevadas, altas pressões, concentrações de sal acentuadas, acidez extrema, alcalinidade extrema e exposição à radiação intensa. Suas características singulares podem ser exploradas em benefício da saúde humana, uma vez que algumas bactérias extremófilas (Tabela 3) possuem propriedades farmacológicas devido à produção de compostos bioativos com potencial terapêutico (Marques *et al.*, 2014; Dos Santos *et al.*, 2022; Andrade; Do Nascimento Dias; Madureira, 2023).

Tabela 3 - Bactérias extremófilas com propriedades farmacológicas.

MICRO-ORGANISMOS	PROPRIEDADES
Lactobacillus acidophilus	É classificado como um probiótico, ajudam a equilibrar a flora intestinal e podem ser benéficas para a saúde digestiva. Além do trato gastrointestinal, o Lactobacillus acidophilus contribui para a manutenção da saúde vaginal da mulher, uma vez que previne infecções, como a Candidíase, devido à sua capacidade de manter o pH vaginal ácido. Pode ser considerado um probiótico, ou seja, uma bactéria benéfica para o organismo. A administração pode ter benefícios para a saúde gastrointestinal, e isso poderia ser explorado na formulação de medicamentos voltados para a saúde intestinal.
Streptococcus thermophilus	Também secretar substâncias antimicrobianas durante seu processo de fermentação, o que pode ser explorado para criar medicamentos com propriedades antimicrobianas. Algumas cepas de Streptococcus thermophilus têm a capacidade de produzir exopolissacarídeos (EPS). Esses polissacarídeos têm propriedades interessantes e podem ser explorados em formulações farmacêuticas para diferentes finalidades, como revestimento de medicamentos.
Streptomyces coelicolor	Capacidade de produzir uma variedade de antibióticos, incluindo a estreptomicina, que foi o primeiro antibiótico eficaz contra a tuberculose. Além disso, ele sintetiza outros compostos com atividade antibacteriana, antifúngica e antiviral.
Thermophilic actinomycetes	São conhecidos por produzir uma variedade de metabólitos secundários, que são compostos químicos não essenciais para o crescimento celular, mas muitas vezes exibem propriedades farmacológicas. Esses metabólitos podem incluir antibióticos, enzimas, imunossupressores e outros compostos bioativos.

Fonte: o autor (2023)

Deinococcus radiodurans, bactéria extremófila com notáveis propriedades farmacológicas, classificada como gram-positiva e não é patogênica, ausência de formação de esporos e notável resistência a vários fatores adversos, incluindo radiação ionizante, estresse oxidativo e outras condições prejudiciais. Pesquisas recentes sobre o *Deinococcus radiodurans* ressaltaram sua impressionante capacidade de reparar danos no DNA, o que oferece perspectivas promissoras para avanços na proteção contra radiação em terapias oncológicas (Cox; Battista, 2005; Slade; Radman, 2011; Torreão *et al.*, 2019).

As bactérias extremófilas têm surgido como alvos promissores de pesquisa, em virtude de sua destacada capacidade biotecnológica. Recentemente, têm sido objeto de investigação em função das propriedades farmacológicas, tornando-as assim candidatas ideais para o desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos. Embora ainda não estejam amplamente empregadas na produção de medicamentos, as bactérias extremófilas desempenham um papel crucial na pesquisa biomédica (Jiménez; Acosta; Arango, 2020; Dos Santos *et al.*, 2022).

A exploração biotecnológica das bactérias extremófilas não se limita exclusivamente à sua aplicação direta em medicamentos, estendendo-se também à produção de compostos-chave utilizados na síntese de agentes terapêuticos inovadores. Essa abordagem ampliada destaca o potencial abrangente desses microrganismos na contribuição para avanços significativos no campo da biotecnologia e no desenvolvimento de terapias farmacológicas inovadoras (Andrade; Do Nascimento Dias; Madureira, 2023).

Arqueias

Existem arqueias extremófilas com potencial farmacológico (Figura 4), embora ainda estejam em estágios de pesquisa preliminar. Elas têm sido estudadas principalmente por suas enzimas e metabólitos, que podem ser aplicados em várias etapas da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos. É importante ressaltar que o desenvolvimento de produtos farmacológicos a partir de arqueias extremófilas ainda está em estágios iniciais (Oliart-Ros; Sánchez-Otero; Manresa-Presas, 2016; Lopes *et al.*, 2022).

Tabela 4 - Arqueias Extremófilas com potencial farmacológico.

MICRO-ORGANISMOS	FUNÇÃO
<i>Sulfolobus solfataricus</i>	Esta arqueia termófila sintetiza a enzima Sso7d, estudada por seu potencial em terapias anticancerígenas. O Sso7d auxilia na estabilização de proteínas terapêuticas, aprimorando sua eficácia.
<i>Halobacterium salinarum</i>	Reconhecida por produzir proteínas retinopsinas, esta arqueia destaca-se na pesquisa de terapias baseadas em luz, como optogenética, com aplicações promissoras na neurofarmacologia.

MICRO-ORGANISMOS	FUNÇÃO
Haloquadratum walsbyi	Localizada em salinas hipersalinas, esta arqueia produz pigmentos carotenoides com propriedades antioxidantes e fotoprotetoras. Esses pigmentos possuem potencial em aplicações na indústria farmacêutica e cosmetologia.
Haloferax volcanii	Encontrada em salinas saturadas, esta arqueia é conhecida por sua capacidade de sobreviver em altas concentrações de sal. Produz proteínas halofílicas de interesse na pesquisa de membranas celulares, com possível aplicação no desenvolvimento de novos medicamentos relacionados a doenças que afetam as membranas celulares.

Fonte: o autor (2023).

Microalgas

As microalgas extremófilas são micro-organismo unicelulares que crescem em ambientes extremos, como salinidade elevada, temperaturas extremas, pressões elevadas e elevadas concentrações de metais pesados. As microalgas extremófilas têm sido estudadas por seu potencial uso na área da saúde devido às suas propriedades bioativas e capacidade de produzir compostos úteis (Nithya *et al.*, 2014; Bajpai, 2016; Jayshree *et al.*, 2016). Na tabela 5 estão alguns exemplos de microalgas extremófilas com funções farmacológicas:

Tabela 5- Microalgas Extremófilas e suas funções farmacológicas.

MICRO-ORGANISMOS	FUNÇÃO
Dunaliella salina	Conhecida por sua notável capacidade de prosperar em ambientes com alta salinidade, sendo uma valiosa fonte de betacaroteno. Este antioxidante se converte em vitamina A no organismo, desempenhando um papel crucial na saúde ocular e imunológica.
Arthrospira (spirulina)	Embora tecnicamente classificada como cianobactéria, a Spirulina é comumente agrupada com as microalgas. Adaptada a ambientes alcalinos de alto pH, destaca-se como uma excelente fonte de proteínas, vitaminas, minerais e antioxidantes. Seu estudo é impulsionado por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.
Chlorella	Microalga de água doce resistente a condições adversas, é uma rica fonte de nutrientes, incluindo clorofila, proteínas, vitaminas, minerais e ácidos graxos ômega-3. Pesquisas têm explorado seu potencial para desintoxicação e melhoria do sistema imunológico.

MICRO-ORGANISMOS	FUNÇÃO
Haematococcus pluvialis	Reconhecida por sua habilidade única de produzir astaxantina, um antioxidante poderoso associado a diversos benefícios para a saúde. Estes incluem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e potencial proteção contra danos causados pela radiação UV, além de prevenção de doenças neurológicas como Alzheimer e Parkinson.
Euglena gracilis	Microalga aquática rica em nutrientes, incluindo proteínas, vitaminas, minerais e ácidos graxos essenciais. Estudos concentram-se em seu potencial uso como suplemento nutricional.

Fonte: o autor (2023)

Dentre as microalgas extremófilas citadas anteriormente pelas suas ações farmacológicas, o gênero de microalgas *Chlamydomonas* merece destaque devido ao seu amplo potencial farmacológico apresentado na literatura (Tabela 6).

Tabela 6 - Atividade farmacológicas do gênero *Chlamydomonas*.

ESPÉCIES	ATIVIDADES	REFERÊNCIAS
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Antibacteriana contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nithya <i>et al.</i> , 2014
	Antifúngica em <i>Aspergillus</i> spp.	Bajpai, 2016
	Antibacteriana em <i>Staphylococcus aureus</i>	Ghasemi <i>et al.</i> , 2007
	Antibacteriana <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Salmonella typhi</i>	Jayshree <i>et al.</i> , 2016
<i>Chlamydomonas</i> spp.	Antioxidante Antibacteriana em <i>Staphylococcus aureus</i> e Antitumoral	Renukadevi; Saravana; Angayarkanni, 2011 Senhorinho; Lannér; Scott, 2019
<i>Chlamydomonas acidófila</i>	Antioxidante	Cuaresma <i>et al.</i> , 2011

Este gênero, pertencente à classe *Chlorophyceae*, inclui mais de 600 espécies, sendo a *Chlamydomonas reinhardtii* a mais notável devido sua alta ação farmacológica (Benson; Lipman; Ostell, 1993; Pröschold *et al.*, 2001).

Pesquisa realizada por Nithya e colaboradores (2014), utilizando o gênero *Chlamydomonas reinhardtii*, demonstrou a capacidade de inibir os fatores de Quorum Sensing, a hidrofobicidade da superfície celular e substâncias poliméricas extracelulares relacionadas à formação de biofilme, bem como à piocianina associada à patogenicidade da *Pseudomonas aeruginosa* (Nithya *et al.*, 2014).

O estudo também evidenciou atividade antifúngica contra *Aspergillus niger* e *Aspergillus fumigatus*, além de ação antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Salmonella typhi* (Bajpai, 2016; Jayshree *et al.*, 2016).

No entanto, é relatado na literatura que outras espécies do gênero *Chlamydomonas* também exibem composições bioativas peculiares, como é o caso de *Chlamydomonas hedlievi*, que contém aminoácidos do tipo micosporina. Esses compostos possuem propriedades antioxidantes, sendo capazes de absorver e neutralizar os efeitos dos raios ultravioletas que desencadeiam a formação de radicais livres (Suh *et al.*, 2014).

Além disso, a *Chlamydomonas hedlievi* demonstraram atividade anti-inflamatória nos experimentos envolvendo células fibroblásticas da linhagem HaCat, o que resultou na redução dos níveis de expressão do gene COX-2, que está relacionado a respostas inflamatórias (Suh *et al.*, 2014).

Chlamydomonas debaryana, por sua vez, também apresenta potencial anti-inflamatório, agindo por meio de oxilipinas que atuam como inibidores do TNF- α . As oxilipinas são metabólitos originados da oxidação de ácidos graxos poli-insaturados e constituem um grupo de compostos com diversos membros, desempenhando um papel fundamental na regulação de processos biológicos. Além disso, essas substâncias são sintetizadas em resposta a estresses ambientais e agentes patológicos (De Los Reyes *et al.*, 2014; Mosblech, Feussner, Heilmann, 2009).

Os experimentos conduzidos por Senhorinho *et al.* (2019) com o extrato de uma espécie do gênero *Chlamydomonas spp.*, também isolada de um ambiente de mineração, revelaram atividade antimicrobiana contra uma cepa de *Staphylococcus aureus*, bem como demonstraram atividade antitumoral em linhagens de células cancerosas, sem provocar efeitos tóxicos ou citotoxicidade em linhagens de células não cancerosas.

No que diz respeito à pesquisa de metabólitos, Cuaresma *et al.* (2011) conduziram um estudo no qual isolaram uma linhagem de *C. acidophila* de um rio nas proximidades de uma área de mineração. Foram realizados experimentos para investigar o potencial de síntese de carotenoides, compostos conhecidos por sua atividade antioxidante, ao utilizar diferentes fontes de carbono. Os resultados dessas análises evidenciaram a relação entre a síntese de Luteína, B-caroteno, Zeaxantina e Violaxantina com diferentes concentrações de glucose, amido, glicerol, glicina e ureia.

Entre esses compostos, destaca-se a luteína e a zeaxantina, carotenoides que desempenham um papel fundamental na saúde humana, principalmente no que se refere à saúde ocular (De Mesquita; Torquillo, 2016; Tassi *et al.*, 2023). Esses pigmentos são identificados na retina e no cristalino dos olhos e desempenham diversas funções, como ilustrado na Tabela 7:

Tabela 7- Funções e mecanismo Luteína e Zeaxantina.

FUNÇÕES	MECANISMO
Proteção contra danos causados pela luz	Atuam como filtros naturais de luz ultravioleta e azul, exercendo um papel crucial na preservação da saúde ocular ao proteger os olhos contra os danos decorrentes da radiação solar.

FUNÇÕES	MECANISMO
Prevenção da degeneração macular	Contribuem significativamente para a prevenção da degeneração macular relacionada à idade, uma das principais causas de perda de visão em pessoas mais velhas, atuando como agentes protetores essenciais para a retina.
Melhora da acuidade visual	Na retina, desempenham um papel fundamental na promoção de uma visão mais nítida, oferecendo melhorias notáveis nos contrastes visuais e contribuindo para uma experiência visual mais vívida e apurada.
Redução do risco de catarata	Estudos indicam que uma dieta enriquecida com luteína e zeaxantina está associada a um menor risco de desenvolvimento de catarata, uma condição ocular comum, destacando a importância desses nutrientes na saúde ocular.

Fonte: o autor (2023).

Choudhary e colaboradores conduziram experimentos em 2018 com *Chlamydomonas reinhardtii*, visando combater a fibrilação da alfa-sinucleína. A cepa CC-124 de *Chlamydomonas reinhardtii* foi adquirida no *Chlamydomonas* Genetic Center da Universidade Duke, nos Estados Unidos, enquanto o clone da alfa-Sinucleína foi obtido no laboratório de Nanobiofísica da Universidade de Twente, na Holanda.

Através de observações por microscopia eletrônica de transmissão, as mudanças morfológicas relacionadas à fibrilação demonstraram que os *Chlamydomonas reinhardtii* (Cr-SPs) apresentaram uma ligação eficaz com a alfa-Sinucleína, retardando a conversão do intermediário em estruturas alfa-helicoidais em estruturas ricas em folhas beta (Choudhary; Save; Vavilala, 2018).

Além disso, os Cr-SPs se mostraram eficazes mesmo quando o processo de fibrilação da alfa-Sinucleína já havia começado, e também demonstraram a habilidade de dissolver fibrilas já formadas. Dessa forma, o estudo atual tem implicações terapêuticas significativas no que diz respeito à exploração do grande potencial dos produtos de algas como possíveis alternativas terapêuticas no tratamento da Doença de Parkinson (Teive *et al.*, 2001; Villegas Pedraza *et al.*, 2014; Choudhary; Save; Vavilala, 2018).

A conexão entre a alfa-sinucleína e a doença de Parkinson representa um tema crucial na investigação desta condição neurodegenerativa. A alfa-sinucleína é uma proteína presente no cérebro que desempenha um papel significativo na patogênese da doença de Parkinson (Teive *et al.*, 2001; Villegas Pedraza *et al.*, 2014; Choudhary; Save; Vavilala, 2018). A seguir, na Tabela 8, destacam-se aspectos fundamentais relacionados a essa interação:

Tabela 8 - Interação entre alfa-sinucleína e Doença de Parkinson.

Agregados de alfa-sinucleína	Na Doença de Parkinson, observa-se a propensão da alfa-sinucleína em acumular-se e formar agregados anômalos no interior das células cerebrais, identificados como corpos de Lewy. Estes agregados representam uma distintiva característica patológica da enfermidade.
Neurodegeneração	A formação dos agregados de alfa-sinucleína está intrinsecamente ligada à neurodegeneração, resultando na progressiva morte de células cerebrais, especialmente dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra. A perda desses neurônios dopaminérgicos é responsável pelos sintomas motores, como tremores, rigidez e bradicinesia (movimentos lentos), manifestados na Doença de Parkinson.
Mutações genéticas	Algumas mutações genéticas raras estão associadas à produção anômala de alfa-sinucleína, culminando em formas hereditárias de Parkinson.
Propagação patológica	Pesquisas indicam que a alfa-sinucleína patológica pode propagar-se de célula para célula no cérebro, contribuindo para a progressão da Doença de Parkinson. Este mecanismo de propagação é objeto de estudo, apresentando implicações significativas para a compreensão da evolução da doença.
Abordagens terapêuticas	Dada a estreita relação entre a alfa-sinucleína e a Doença de Parkinson, inúmeras pesquisas estão em curso para desenvolver terapias visando a redução da acumulação ou eliminação dos agregados de alfa-sinucleína no cérebro. Estas terapias detêm o potencial de alterar a progressão da doença, representando uma esperança substancial para o tratamento futuro.

Fonte: o autor (2023).

No entanto, vale ressaltar que a relação entre a alfa-sinucleína e a doença de Parkinson é complexa, e muitos detalhes ainda estão sendo investigados (Teive *et al.*, 2001; Villegas Pedraza *et al.*, 2014; Choudhary; Save; Vavilala, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os microrganismos extremófilos despertam grande interesse devido ao seu potencial biotecnológico. No campo da biotecnologia, apresentam diversas vantagens. Eles podem ser cultivados em larga escala sob condições extremas, requerendo quantidades relativamente pequenas de nutrientes. Além disso, esses microrganismos são ricos em compostos bioativos, como carotenoides, luteína, zeaxantina e ácidos graxos, que possuem propriedades farmacológicas, incluindo ação antibiofilme, antioxidante, antitumoral, imunomoduladora, antibacteriana e antifúngica.

Embora não sejam frequentemente empregados na produção de medicamentos, os extremófilos desempenham um papel fundamental na pesquisa devido à presença desses compostos bioativos com propriedades farmacológicas. O campo de pesquisa relacionado a microrganismos extremófilos está em constante expansão, oferecendo soluções inovadoras e abrindo novos horizontes para o desenvolvimento de novas terapias.

REFERÊNCIAS

- AGUILERA, Angeles *et al.* **Phototrophic biofilms from Rio Tinto, an extreme acidic environment, the prokaryotic component.** In: Microbial Mats: Modern and Ancient Microorganisms in Stratified Systems. Dordrecht: Springer Netherlands, 2010. p. 469-481.
- AMARAL-ZETTLER, Linda A. *et al.* **Microbial community structure across the tree of life in the extreme Rio Tinto.** The ISME journal, v. 5, n. 1, p. 42-50, 2011.
- ANDRADE, Millena Cristina Vale; DO NASCIMENTO DIAS, Bruno Leonardo; MADUREIRA, Ana Paula. **Cerrado como modelo de ambiente extremo a primeira era marciana.** Research, Society and Development, v. 12, n. 5, p. e24612536718-e24612536718, 2023.
- BAJPAI, Vivek K. **Antimicrobial bioactive compounds from marine algae: A mini review.** Indian Journal of Geo-Marine Sciences, v. 45, n. 9, p. 1076-1085, 2016.
- BARROS DE MEDEIROS, Viviane Priscila *et al.* **Microalgae as source of functional ingredients in new-generation foods: Challenges, technological effects, biological activity, and regulatory issues.** Critical reviews in food science and nutrition, v. 62, n. 18, p. 4929-4950, 2022.
- BAZZANI, Emma *et al.* **Chlamydomonas responses to salinity stress and possible biotechnological exploitation.** Journal of Marine Science and Engineering, v. 9, n. 11, p. 1242, 2021.
- BELMAR, Rinardo; ALFONSO, Víctor. **Microorganismos extremófilos.** Psicrófilos y sus mecanismos de adaptación. Nature, v. 409, p. 1092-1101.
- BENSON, Dennis; LIPMAN, David J.; OSTELL, James. **GenBank.** Nucleic Acids Research, v. 21, n. 13, p. 2963-2965, 1993.
- BHANDIWAD, Ashwini *et al.* **Metabolic engineering of Thermoanaerobacterium saccharolyticum for n-butanol production.** Metabolic engineering, v. 21, p. 17-25, 2014.
- BRITTO, Elton Nunes *et al.* **Deterioração bacteriológica do jaraqui Semaprochilodus spp. capturado no estado do Amazonas e conservado em gelo.** Acta Amazonica, v. 37, p. 457-464, 2007.

CEREIJO, C. R. *et al.* Avaliação prospectiva do potencial biotecnológico de microalgas: uma abordagem filogenética. 2018.

CHEN, Mao-Yen *et al.* **Rubrobacter taiwanensis sp. nov., a novel thermophilic, radiation-resistant species isolated from hot springs.** International journal of systematic and evolutionary microbiology, v. 54, n. 5, p. 1849-1855, 2004.

CHOUDHARY, Sinjan; SAVE, Shreyada N.; VAVILALA, Sirisha L. **Unravelling the inhibitory activity of Chlamydomonas reinhardtii sulfated polysaccharides against α -Synuclein fibrillation.** Scientific Reports, v. 8, n. 1, p. 5692, 2018.

COKER, James A. **Recent advances in understanding extremophiles.** F1000Research, v. 8, p. F1000 Faculty Rev-1917, 2019.

CONI, Gabriella de Andrade *et al.* **Degradação do concreto através da formação de ácido sulfúrico biogênico em uma Estação Elevatória de Esgoto.** Revista ALCONPAT, v. 12, n. 2, p. 279-295, 2022.

COX, Michael M.; BATTISTA, John R. **Deinococcus radiodurans—the consummate survivor.** Nature Reviews Microbiology, v. 3, n. 11, p. 882-892, 2005.

CUARESMA, María *et al.* **Productivity and selective accumulation of carotenoids of the novel extremophile microalga Chlamydomonas acidophila grown with different carbon sources in batch systems.** Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, v. 38, n. 1, p. 167-177, 2011.

DARLING DE ANDRADE, Lourenço; ALTINO, Choupina. **Características genômicas dos principais microrganismos produtores de DNA polimerase: aplicação para PCR.** 2019.

DE ARAÚJO MESQUITA, Felipe; DE SOUZA, Marlene Teixeira. **O terceiro domínio da vida: análise do ensino de Archaea em escolas de ensino médio do Distrito Federal, Brasil.** Revista de Ensino de Biologia da SBEnBio, p. 1122-1146, 2022.

DE LOS REYES, Carolina *et al.* **Oxylipins from the microalgae Chlamydomonas debaryana and Nannochloropsis gaditana and their activity as TNF- α inhibitors.** Phytochemistry, v. 102, p. 152-161, 2014.

DE MESQUITA, Grazielle F.; TORQUILHO, Helena de S. **O uso dos carotenóides para promoção da saúde.** Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia-ISSN: 1984-5693, v. 8, n. 2, p. 1-1, 2016.

DELGADO, Cristina *et al.* **Fontes termo-minerais em Portugal continental e ilhas dos Açores.** 2019.

DOLGANYUK, Vyacheslav *et al.* **Microalgae: A promising source of valuable bioproducts.** Biomolecules, v. 10, n. 8, p. 1153, 2020.

DOS SANTOS, Carlos Eduardo Bispo *et al.* **Arqueas e bactérias extremófilas e hipertermófilas: Archaea and bacteria extremophile and**

hiperthermophile. Brazilian Journal of Development, v. 8, n. 10, p. 70136-70156, 2022.

DUVAL, Brian; SHETTY, Kalidas; THOMAS, William H. **Phenolic compounds and antioxidant properties in the snow alga *Chlamydomonas nivalis* after exposure to UV light.** Journal of Applied Phycology, v. 11, p. 559-566, 1999.

EMILIANI, Anyela Vanessa Velásquez *et al.* **Microorganismos marinos extremófilos con potencial en bioprospección.** Revista de la Facultad de Ciencias, v. 7, n. 2, p. 9-43, 2018.

FERREIRA, Ana Cristina *et al.* **Characterization and radiation resistance of new isolates of *Rubrobacter radiotolerans* and *Rubrobacter xylanophilus*.** Extremophiles, v. 3, p. 235-238, 1999.

FERRER, Manuel *et al.* **The cellular machinery of *Ferroplasma acidiphilum* is iron-protein-dominated.** Nature, v. 445, n. 7123, p. 91-94, 2007.

FRANCESCHINI, Iara Maria *et al.* **Algas: uma abordagem filogenética, taxonômica e ecológica.** Artmed Editora, 2009.

FREISLEBEN, Hans-Joachim. **The main (glyco) phospholipid (MPL) of *Thermoplasma acidophilum*.** International Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 20, p. 5217, 2019.

GHASEMI, Younes *et al.* **Antifungal and antibacterial activity of the microalgae collected from paddy fields of Iran: characterization of antimicrobial activity of *Chroococcus dispersus*.** 2007.

GOLYSHINA, Olga V. *et al.* **Metabolic and evolutionary patterns in the extremely acidophilic archaeon *Ferroplasma acidiphilum* YT.** Scientific reports, v. 7, n. 1, p. 3682, 2017.

GONG, Yangmin *et al.* **Microalgae as platforms for production of recombinant proteins and valuable compounds: progress and prospects.** Journal of industrial microbiology and biotechnology, v. 38, n. 12, p. 1879-1890, 2011.

GRANT, William D. Halococcus. **Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria**, p. 1-10, 2015.

GUEVARA-LUNA, Joseph *et al.* **Suelos salinos: fuente de microorganismos halófilos asociados a plantas y resistentes a metales.** 2020.

GUSCHINA, Irina A.; HARWOOD, John L. **Lipids and lipid metabolism in eukaryotic algae.** Progress in lipid research, v. 45, n. 2, p. 160-186, 2006.

HORVATH, Jorge Ernesto. **Os limites para a vida na biosfera terrestre.** Cadernos de Astronomia, v. 3, n. 2, p. 16-20, 2022.

HUERTA-CHOA, Sergio *et al.* **Fundamentals and Applications of Solid/Gas Biocatalysis.** In: Some Key Topics in Chemistry and Biochemistry for Biotechnologists. CRC Press, 2023. p. 64-90.

ITABAIANA JR, Ivaldo. **Biocatálise e biotransformação-fundamentos e aplicações: Quarta Série de Textos do Workshop de Biocatálise e Biotransformação**. Simplíssimo, 2016.

JAYSHREE, A. *et al.* **Chlorella vulgaris and Chlamydomonas reinhardtii: effective antioxidant, antibacterial and anticancer mediators**. Indian J. Pharm. Sci, v. 78, n. 5, p. 575-581, 2016.

JIMÉNEZ, Rafael Contreras; ACOSTA, Waldry Prieto; ARANGO, Claudia Simanca. **Biomoléculas de interés industrial provenientes de ambientes extremos y mecanismos para extraerlas**. Microciencia, n. 9, p. 149-158, 2020.

JIMÉNEZ, Y. SANDRA IGNACIA RAMÍREZ. IX. EXTREMÓFILOS Y AMBIENTES EXTREMOS. **Astrobiología: Una visión transdisciplinaria de la vida en el Universo**, p. 381, 2022.

KEIL, Linda *et al.* **Optimization of the glycerol production from Dunaliella tertiolecta and Dunaliella isolates**. bioRxiv, p. 2023.09. 18.558238, 2023.

KHONGTO, Bhimabol; LAOTENG, Kobkul; TONGTA, Anan. **Fermentation process development of recombinant Hansenula polymorpha for gamma-linolenic acid production**. J Microbiol Biotechnol, v. 20, n. 11, p. 1555-1562, 2010.

KRULWICH, Terry A.; SACHS, George; PADAN, Etana. **Molecular aspects of bacterial pH sensing and homeostasis**. Nature Reviews Microbiology, v. 9, n. 5, p. 330-343, 2011.

LIANG, Ming-Hua; XUE, Lu-Lu; JIANG, Jian-Guo. **Two-stage cultivation of Dunaliella tertiolecta with glycerol and triethylamine for lipid accumulation: a viable way to alleviate the inhibitory effect of triethylamine on biomass**. Applied and Environmental Microbiology, v. 85, n. 4, p. e02614-18, 2019.

LÖBS, Ann-Kathrin *et al.* **CRISPR–Cas9-enabled genetic disruptions for understanding ethanol and ethyl acetate biosynthesis in Kluyveromyces marxianus**. Biotechnology for biofuels, v. 10, n. 1, p. 1-14, 2017.

LOPES, Isabelle Rodrigues *et al.* **Microrganismos marinhos: um reservatório de hidrolases biotecnologicamente interessantes: Hidrolases de microrganismos marinhos**. Revista da Biologia, v. 22, n. 1, p. 32-46, 2022.

LU, Na *et al.* **Lipidomic profiling and discovery of lipid biomarkers in snow alga Chlamydomonas nivalis under salt stress**. European Journal of Lipid Science and Technology, v. 114, n. 3, p. 253-265, 2012.

MACELROY, Robert D. **Some comments on the evolution of extremophiles**. Biosystems, v. 6, n. 1, p. 74-75, 1974.

MADIGAN, Michael T. *et al.* **Microbiologia de Brock-14ª Edição**. Artmed Editora, 2016.

MARQUES, Eder *et al.* **Bactérias extremófilas facultativas melhorando a germinabilidade de sementes de *Eucalyptus urophylla* ST blake.** Revista Árvore, v. 38, p. 489-494, 2014.

MAYFIELD, Stephen P. *et al.* **Chlamydomonas reinhardtii chloroplasts as protein factories.** Current opinion in biotechnology, v. 18, n. 2, p. 126-133, 2007.

MOSBLECH, Alina; FEUSSNER, Ivo; HEILMANN, Ingo. **Oxylipins: structurally diverse metabolites from fatty acid oxidation.** Plant Physiology and Biochemistry, v. 47, n. 6, p. 511-517, 2009.

MUKHTAR, Salma *et al.* **Osmoadaptation in halophilic bacteria and archaea.** 2020.

NASCIMENTO-DIAS, Bruno Leonardo *et al.* **As bases filosóficas da astrobiologia.** Revista Opinião Filosófica, v. 14, n. 1, p. 1-28, 2023.

NICOLAU, Paula Bacelar. **História da classificação biológica.** 2017.

NITHYA, Chari *et al.* **Biofilm inhibitory potential of *Chlamydomonas* sp. extract against *Pseudomonas aeruginosa*.** J Algal Biomass Util, v. 5, n. 4, p. 74-81, 2014.

OLIART-ROS, Rosa María; MANRESA-PRESAS, Ángeles; SÁNCHEZ-OTERO, María Guadalupe. **Utilización de microorganismos de ambientes extremos y sus productos en el desarrollo biotecnológico.** CienciaUAT, v. 11, n. 1, p. 79-90, 2016.

PAINTER, Thomas H. *et al.* **Detection and quantification of snow algae with an airborne imaging spectrometer.** Applied and environmental microbiology, v. 67, n. 11, p. 5267-5272, 2001.

PAULINO-LIMA, Ivan Gláucio; LAGE, Claudia de Alencar Santos. **Astrobiologia: definição, aplicações, perspectivas e panorama brasileiro.** Boletim da Sociedade Astronômica Brasileira, v. 29, n. 1, p. 14-21, 2010.

PEREIRA, Claudio MP *et al.* **Biodiesel renovável derivado de microalgas: avanços e perspectivas tecnológicas.** Química Nova, v. 35, p. 2013-2018, 2012.

PRÖSCHOLD, Thomas *et al.* **Molecular phylogeny and taxonomic revision of *Chlamydomonas* (Chlorophyta).** I. Emendation of *Chlamydomonas* Ehrenberg and *Chloromonas* Gobi, and description of *Oogamochlamys* gen. nov. and *Lobochlamys* gen. nov. Protist, v. 152, n. 4, p. 265-300, 2001.

PYLE, Denver J.; GARCIA, Rafael A.; WEN, Zhiyou. **Producing docosahexaenoic acid (DHA)-rich algae from biodiesel-derived crude glycerol: effects of impurities on DHA production and algal biomass composition.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 56, n. 11, p. 3933-3939, 2008.

QIAN, Pei-Yuan; XU, Ying; FUSETANI, Nobushino. **Natural products as antifouling compounds: recent progress and future perspectives.** Biofouling, v. 26, n. 2, p. 223-234, 2009.

QUEISSADA, Daniel Delgado *et al.* **Testes microbiológicos no setor farmacêutico.** Saúde e Desenvolvimento Humano, v. 7, n. 2, p. 89-98, 2019.

REIS FILHO, Stelito Assis dos; IARIA, Sebastião Timo. **Alguns grupos de microrganismos em manteigas vendidas no município de São Paulo.** Revista de Saúde Pública, v. 15, n. 4, p. 418-435, 1981.

RENUKADEVI, K. P.; SARAVANA, P. S.; ANGAYARKANNI, J. **Antimicrobial and antioxidant activity of *Chlamydomonas reinhardtii* sp.** International journal of Pharmaceutical Sciences and Research, v. 2, n. 6, p. 1467, 2011.

ROTHSCHILD, Lynn J.; MANCINELLI, Rocco L. **Life in extreme environments.** Nature, v. 409, n. 6823, p. 1092-1101, 2001.

RUEPP, Andreas *et al.* **The genome sequence of the thermoacidophilic scavenger *Thermoplasma acidophilum*.** Nature, v. 407, n. 6803, p. 508-513, 2000.

RUFO, Lourdes; RODRÍGUEZ, Nuria; DE LA FUENTE, Vicenta. **Plant communities of extreme acidic waters: The Rio Tinto case.** Aquatic botany, v. 95, n. 2, p. 129-139, 2011.

SAMPAIO, M. M.; CRUZ, Alexandra. **Macro e microalgas como fonte natural de pigmentos.** biotecnologia, p. 22, 2014.

SANTOS, Marcos Veiga dos; FONSECA, Luis Fernando Laranja da. **Importância e efeito de bactérias psicrotróficas sobre a qualidade do leite.** Revista Higiene Alimentar, v. 15, n. 82, p. 13-19, 2001.

SCRANTON, Melissa A. *et al.* ***Chlamydomonas* as a model for biofuels and bio-products production.** The Plant Journal, v. 82, n. 3, p. 523-531, 2015.

SENHORINHO, Gerusa NA; LANNÉR, Carita; SCOTT, John A. **Effect of green microalgal extracts exhibiting antibacterial activity on viability of human malignant and non-malignant cells.** Phycological Research, v. 67, n. 2, p. 145-151, 2019.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Artmed Editora, 2016.

SLADE, Dea; RADMAN, Miroslav. **Oxidative stress resistance in *Deinococcus radiodurans*.** Microbiology and molecular biology reviews, v. 75, n. 1, p. 133-191, 2011.

SRIVASTAVA, Pallavee *et al.* **Synthesis of silver nanoparticles using haloarchaeal isolate *Halococcus salifodinae* BK 3.** Extremophiles, v. 17, p. 821-831, 2013.

SUH, Sung-Suk *et al.* **Anti-inflammation activities of mycosporine-like amino acids (MAAs) in response to UV radiation suggest potential anti-skin aging activity.** Marine drugs, v. 12, n. 10, p. 5174-5187, 2014.

TASSI, Erika *et al.* **Food sources of lutein and its effect on the human health: Lutein in foods.** Nutrivisa Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde, v. 10, n. 1, p. e10015-e10015, 2023.

TEIVE, Hélio AG *et al.* **Mutação G209A no gene da alfa-sinucleína em famílias brasileiras com doença de Parkinson.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 59, p. 722-724, 2001.

TIAN, Liang *et al.* **Metabolic engineering of *Clostridium thermocellum* for n-butanol production from cellulose.** Biotechnology for biofuels, v. 12, p. 1-13, 2019.

TORREÃO, Akíria *et al.* **Deinococcus Radiodurans: Em Busca Da Elucidação De Mecanismos De Radioproteção.** Blucher Biophysics Proceedings, v. 2, n. 1, p. 214-214, 2019.

VILLEGAS PEDRAZA, Neli Lucía *et al.* **Análisis funcional de oligómeros de alfa-sinucleína en la permeabilidad de membranas.** Acta bioquímica clínica latinoamericana, v. 48, n. 4, p. 437-445, 2014.

VINGIANI, Giorgio Maria *et al.* **Microalgal enzymes with biotechnological applications.** Marine drugs, v. 17, n. 8, p. 459, 2019.

XIAO, Han *et al.* **Exploiting *Issatchenkia orientalis* SD108 for succinic acid production.** Microbial cell factories, v. 13, n. 1, p. 1-11, 2014.

YE, Jian-Wen *et al.* **Synthetic biology of extremophiles: a new wave of biomanufacturing.** Trends in Biotechnology, 2023.

ZHENG, Yanli *et al.* **Low-temperature adaptation of the snow alga *Chlamydomonas nivalis* is associated with the photosynthetic system regulatory process.** Frontiers in Microbiology, v. 11, p. 1233, 2020.