

# MICROORGANISMOS MARINOS EXTREMÓFILOS CON POTENCIAL INTERÉS EN ESTUDIOS DE BIOPROSPECCIÓN<sup>a</sup>

## MARINE EXTREMOPHILE MICROORGANISMS WITH POTENTIAL IN BIOPROSPECTING STUDIES

ANYELA VELÁSQUEZ<sup>b</sup>, MARYNES QUINTERO<sup>b</sup>, EYLIN JIMÉNEZ-VERGARA<sup>b</sup>, LINA BLANDÓN<sup>c</sup>, JAVIER GÓMEZ-LEÓN<sup>d</sup>

Recibido 30-08-2017, aceptado 03-04-2018, versión final 13-04-2018.

Artículo Revisión

**RESUMEN:** El interés por estudiar los ambientes marinos extremos ha ido creciendo en las últimas dos décadas, motivado principalmente por la búsqueda de microorganismos productores de metabolitos con fines biotecnológicos. En esta revisión se presentan las fuentes de aislamiento de microorganismos extremófilos en ambientes marinos y costeros alrededor del mundo y las moléculas producidas por estos que han mostrado una apreciable importancia biotecnológica, con el fin de reportar la disponibilidad de nichos ambientales con potencial en bioprospección y así favorecer su aprovechamiento. Las investigaciones más representativas incluyen los piezófilos, halófilos, psicrófilos y termófilos, grupos en los que se han identificado nuevas especies y obtenido compuestos con actividad biológica.

**PALABRAS CLAVE:** Actividad biológica; ambientes extremos; productos naturales marinos.

**ABSTRACT:** In the last two decades, the interest in the study of marine extreme environments have been mainly motivated by the search of microorganisms producing metabolites with biotechnological applications. In this review, isolation sources of extremophile microorganisms from marine and coastal environments around the world are presented, as well as molecules with biotechnological potential, with the aim to report the availability of environmental niches leading to an improvement in their use. The most relevant studies include piezophiles, halophiles, psychrophiles and thermophiles, from which new species and significant metabolites with biological activity have been identified.

**KEYWORDS:** Biological activity; extreme environments; marine natural products.

---

<sup>a</sup>Velásquez, A.; Quintero, M.; Jiménez, E. Blandón L. & Gómez, J. (2018). Microorganismos marinos extremófilos con potencial interés en estudios de bioprospección. *Rev. Fac. Cienc.*, 7(2), 9–43. DOI: <https://doi.org/10.15446/rev.fac.cienc.v7n2.67360>

<sup>b</sup>Investigadora Línea Bioprospección Marina.

<sup>c</sup>Jefe Laboratorio Bioprospección Marina.

<sup>d</sup>Jefe Línea Bioprospección Marina, Grupo de investigación Invemar - Bioprospección Marina, Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras “José Benito Vives de Andrés” - INVEMAR. [javier.gomez@invemar.org.co](mailto:javier.gomez@invemar.org.co)

## 1. INTRODUCCIÓN

Más del 70% de la superficie del planeta está cubierta por océanos y se estima que hay una mayor diversidad biológica en los ecosistemas marinos que en los bosques lluviosos tropicales (Ribeiro *et al.*, 2017) convirtiendo estos cuerpos de agua en una extensa fuente de productos naturales marinos (PNM) aprovechables en campos como la medicina, la industria de alimentos, cosmética, entre otros. La búsqueda de nuevos PNM con estructuras únicas y propiedades interesantes, es un desafío que lleva a explorar nuevos ambientes marinos donde el descubrimiento de seres vivos antes desconocidos y de sus mecanismos de adaptación, ha favorecido el aumento del conocimiento sobre la biodiversidad del planeta y la obtención de sustancias con potencial en bioprospección (Coker, 2016).

Los extremófilos son microorganismos que se caracterizan por habitar ambientes donde las condiciones físicas son críticas desde el punto antropogénico, por lo que pueden desarrollarse en ambientes con altas o bajas temperaturas, altas concentraciones de sales, altas presiones y valores extremos de pH (Rubiano-Labrador, 2006; Gómez, 2008). Para su supervivencia, estos microorganismos han desarrollado rutas metabólicas que les permiten soportar las difíciles variables a las que están expuestos, protegiéndolos de condiciones extremas tales como congelamiento, desecación, falta de nutrientes, entre otros (Elleuche *et al.*, 2015), además de favorecer la producción de compuestos estructuralmente complejos (Schiraldi *et al.*, 2002) a los que se les han encontrado diversas actividades biológicas tales como: antitumoral, antimicrobiana, antioxidante, inhibición de la actividad enzimática, entre otros (Giddings & Newman, 2015).

Esta revisión presenta el estado del arte de la bioprospección de microorganismos provenientes de ambientes marino-costeros extremos durante las últimas dos décadas, recopilando la información proporcionada por numerosos estudios, cuyos objetivos principales consistían en el análisis de fuentes de aislamiento y capacidad productora de biomoléculas activas de extremófilos marinos y costeros alrededor del mundo, con el fin de contribuir para aumentar al conocimiento de los organismos que habitan en los ecosistemas marinos y fomentar el entusiasmo por la exploración de estos ambientes para el hallazgo de PNM que puedan ser usados en campos como la industria de alimentos, farmacéutica, la agricultura, entre otros.

## 2. AMBIENTES EXTREMOS MARINOS Y MICROORGANISMOS EXTREMÓFILOS

En general, los ambientes extremos son aquellos que tienen condiciones físicas y/o químicas especiales como altas o bajas temperaturas, alta o baja acidez, altas presiones y niveles de radiación y anoxia apreciables (Jiasheng *et al.*, 2007). Estos ambientes se encuentran distribuidos a lo largo de todo el mundo y comprenden fuentes termales, lagunas de aguas ácidas, desiertos, salitrales, ríos de aguas negras, alta montaña, entre otros. Los más conocidos y estudiados incluyen los ambientes de baja temperatura de la Antártica, las al-

tas temperaturas que rodean los termales del Parque Nacional de Yellowstone, la aridez y niveles de UV encontrados en el Desierto de Atacama y las grandes profundidades en la Fosa de las Marianas (Maier & Neilson, 2015). Estos sistemas son considerados fuentes potenciales para el estudio de microorganismos capaces de producir metabolitos de interés biotecnológico.

Los organismos que habitan tales ambientes extremos han sido denominados extremófilos. A diferencia de los mesófilos, que viven en condiciones normales de temperatura y presión, los extremófilos han desarrollado mecanismos de protección que les permiten soportar diferentes condiciones hostiles, ya sea a través de la producción de matrices de sustancias poliméricas extracelulares, la formación de esporas, generación de cambios en la expresión genética y en las propiedades físicas de la membrana (Yukimura *et al.*, 2009; Poli *et al.*, 2010). Estas estrategias de adaptación, les confieren un especial interés ya que pueden producir moléculas con estructuras únicas.

Por otro lado, dentro de las tres cuartas partes de la superficie de la tierra que corresponden a la extensión de cuerpos de agua, puede encontrarse una amplia variedad de hábitats desde los extremos fríos de los océanos Ártico y Antártico hasta las cálidas aguas de los trópicos (Kodzius & Gojobori, 2015). Específicamente, entre los ambientes extremos de naturaleza marina se destacan los respiraderos hidrotermales, donde predominan grupos de extremófilos como hipertermófilos y psicrófilos, anaerobios, microaerófilos y aerobios, además de microorganismos quimiolitautótrofos (capaces de extraer energía de compuestos inorgánicos reducidos), debido a la circulación de fluidos calientes a profundidades variables que se presentan en estos sistemas (Pettit, 2011). Otro tipo de ambiente marino extremo lo constituyen las profundidades marinas entre las que se destaca la Fosa de las Marianas, conocida como la parte más profunda de los océanos encontrada en el planeta, con una profundidad máxima de 11 km y una presión de 1100 atm (110 MPa). Los ambientes hipersalinos como las cuencas y lagos anóxicos en alta mar, tales como los encontrados en el Golfo de México, y los mares Rojo y Mediterráneo, son también considerados ambientes marinos extremos (Dalmaso *et al.*, 2015). Por su parte, al estar rodeada por el océano Antártico y registrar tan bajas temperaturas, la Antártida se convierte en un lugar propicio para encontrar biodiversidad microbiana con facultades inigualables, gracias a la capacidad de crecer a temperaturas por debajo de los 0 °C (Dickinson *et al.*, 2016).

### 3. BIOPROSPECCIÓN DE EXTREMÓFILOS MARINOS

Existe una amplia clasificación de organismos extremófilos, entre los que se pueden encontrar acidófilos y alcalófilos (Kenney & Fein, 2011), psicrófilos (Cvetkovska *et al.*, 2017), endólitos (Stivaletta & Barbieri, 2009), halófilos (Yin *et al.*, 2015), metalotolerantes (Zloch *et al.*, 2016), piezófilos (Zhang *et al.*, 2015), radiorresistentes (Singh *et al.*, 2011), termófilos (Mandelli *et al.*, 2017), xerófilos (Pettit, 2011) y los poliextremófilos, que son aquellos organismos que pueden sobrevivir en más de una condición extrema (Dalmaso *et al.*, 2015; Beeler & Singh, 2016). Con base en las principales fuentes de aislamiento, los piezófilos, los

halófilos, los termófilos y los psicrófilos están entre los extremófilos marinos más estudiados (Dalmaso *et al.*, 2015).

En la actualidad, la bioprospección en ambientes marinos extremos ha llevado al descubrimiento de nuevas moléculas con complejas estructuras y diversas propiedades, ejemplo de ello son las enzimas resistentes a la degradación por diversos factores como las altas temperaturas que podrían ser utilizadas en la obtención de biocombustibles y los carotenoides aislados de halófilos, arqueas y algas, que actualmente son usados en la industria cosmética. Por otro lado, se han encontrado moléculas con actividad antimicrobiana, citotóxica y antifúngica (Coker, 2016). El uso potencial de estas sustancias en las diferentes industrias, se hace acorde a la creciente demanda de uso racional, eficiente y ambientalmente amigable de los productos naturales.

En la Figura 1 se muestran diferentes zonas del planeta donde se han llevado a cabo estudios de bioprospección con microorganismos extremófilos, recolectados de ambientes marino-costeros; esto es, los ambientes marinos descritos anteriormente o recolectados en el área costera. En la siguiente sección se profundizará sobre los microorganismos extremófilos marinos presentados en el mapa, así como los principales productos de bioprospección encontrados.

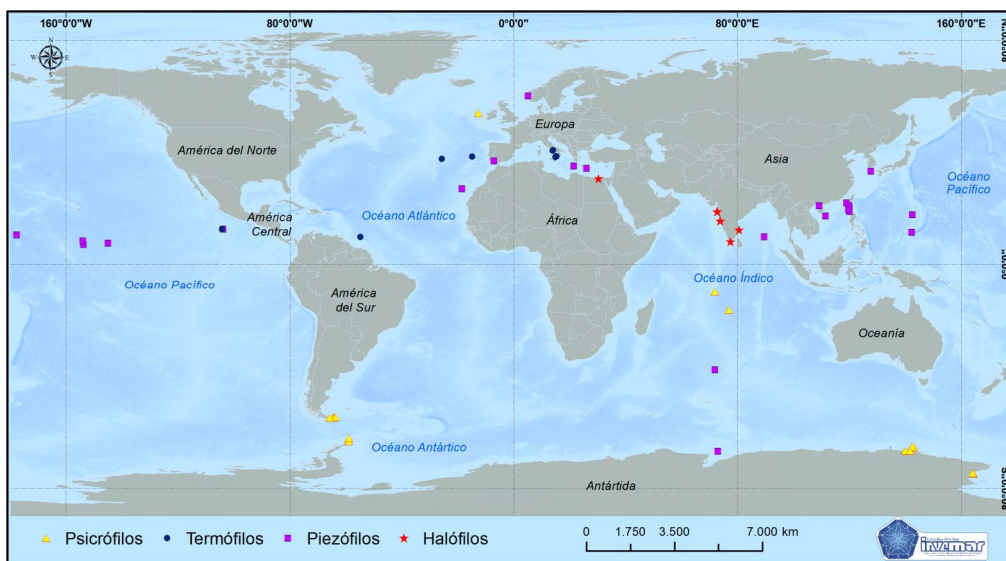


Figura 1: Zonas de muestreo de extremófilos marinos durante el período 2000-2017. Fuente: LabSIS, Invemar, 2017.

### 3.1. Piezófilos

Los ecosistemas de las profundidades marinas constituyen un reservorio privilegiado de la biodiversidad, caracterizado por poseer un elevado número de organismos, los cuales están influenciados por bajas temperaturas, altas presiones y baja disponibilidad de nutrientes (Fang *et al.*, 2010). Todo lo anterior ha favorecido



que se valore este tipo de ecosistemas, como una fuente rica de microorganismos que no han sido descubiertos y que por tanto permitirían la obtención de nuevos PNM (Rateb *et al.*, 2011). En este sentido, es importante señalar que un ambiente marino se considera profundo cuando se extiende por debajo de los 200 m de profundidad del talud continental (Ramírez & Billett, 2006). Los piezófilos se caracterizan por crecer a altas presiones con condiciones óptimas de crecimiento superiores a los 35 MPa (1 m profundidad = 10.5 kPa), aquellos que son piezotolerantes, además de crecer en alta presión, pueden desarrollarse a presión atmosférica; sin embargo, su tasa de crecimiento no es óptima a presiones superiores a una atmósfera (Wilson & Brimble, 2009). Se consideran psicrófilos porque deben tolerar condiciones mínimas de temperatura (1-3 °C) y termófilos cuando se encuentran en las cercanías de respiraderos hidrotermales; por lo tanto, estos organismos marinos son capaces de habitar ambientes donde deben estar expuestos a intervalos de temperatura de 1 a 300 °C y presiones entre los 0.1 y 110 MPa (Abe & Horikoshi, 2001).

Los piezófilos son el grupo de extremófilos marinos de los cuales se reportan un mayor número de aislamientos de nuevos metabolitos secundarios (Abe & Horikoshi, 2001). De estos microorganismos se han obtenido diversos compuestos de interés biológico, entre los cuales se destacan los metabolitos con actividad antibacteriana y citotóxica, producidos en mayor porcentaje por bacterias de los filos más representativos de Proteobacterias, Actinobacterias y Firmicutes; seguido de los hongos del filo Ascomiceto (Figura 2). Entre los compuestos reportados, Li *et al.* (2007) aislaron dos compuestos bisorbicillinoides del hongo *Phialocephala* sp. FL30r, a partir de una muestra de sedimento marino del Pacífico Este, recolectado a una profundidad de 5059 m; los metabolitos obtenidos, llamados oxosorbiquinol y dihidrooxosorbiquinol, presentaron efectos citotóxicos significativos en las líneas celulares P388, A-549, HL60, BEL7402 y K562. Este mismo autor reportó cuatro años después tres nuevos metabolitos producidos por la misma cepa fúngica, denominados dihidrotrichodermólido, dihidrodemetilsorbicillina y dihialofurona, con actividad citotóxica (Li *et al.*, 2011). A partir de la cepa *Penicillium* sp. F23-2, aislada del océano Pacífico a una profundidad de 5080 m, se obtuvieron cuatro nuevos alcaloides, meleagrinas B y C, roquefortinas F y G, junto con seis nuevos diterpenos, conidiogenonas B-G, los cuales presentaron actividad antitumoral (Du *et al.*, 2009). Otros compuestos han sido obtenidos a partir del extracto de la misma cepa fúngica, llamados peniciclonas A-E, presentando actividad antimicrobiana frente a la bacteria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* con valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) que oscilan de 0.3 a 1.0 g.mL<sup>-1</sup>. En estudios similares, en donde se aislaron hongos de profundidades marinas, se obtuvieron compuestos tales como breviones I-K, luteoalbusinas A-B, circumdatinas K-L, 5-clorosclerotiamida 10-epi-sclerotiamida y aspergilliamida B, producidos por hongos pertenecientes al filo Ascomiceto, estos metabolitos poseen importantes actividades citotóxicas, lo cual demuestra el gran arsenal de compuestos que es posible obtener de hongos derivados del mar profundo, siendo estos una fuente prometedora de PNM estructuralmente diversos y farmacológicamente activos (Li *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2012; Peng *et al.*, 2013).

Recientemente, Kamjam *et al.* (2017) realizaron una revisión sobre estudios de bioprospección enfocados en la búsqueda de compuestos bioactivos de Actinobacterias aisladas de las profundidades oceánicas, y

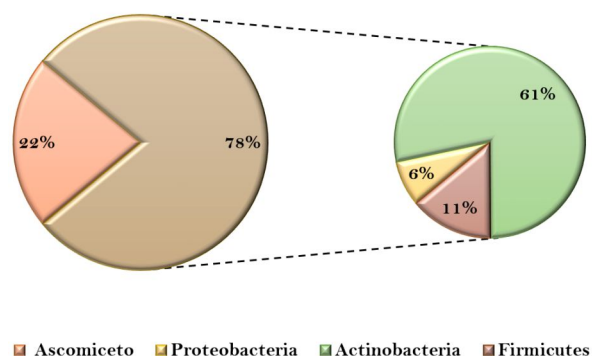


Figura 2: Filos de bacterias y hongos piezófilos frecuentemente estudiados cuyos metabolitos secundarios presentan actividad biológica. Fuente: Elaboración propia.

encontraron que el género predominante fue *Streptomyces* y que los compuestos producidos poseen en su mayoría actividades antimicrobianas y citotóxicas. Entre los estudios más representativos se encuentra el realizado por Hohmann *et al.* (2009), quienes obtuvieron un nuevo antibiótico llamado caboxamicina, el cual fue obtenido a partir de la Actinobacteria *Streptomyces* sp. NTK 937, aislada de sedimentos marinos del océano Atlántico, a una profundidad de 3814 m, y exhibió actividad antimicrobiana contra las bacterias Gram-positivas *Bacillus subtilis* ( $IC_{50} = 8 \mu M$ ), *Staphylococcus lentus* ( $IC_{50} = 20 \mu M$ ) y la levadura *Candida glabrata* ( $IC_{50} = 117 \mu M$ ). Además, mostró efectos citotóxicos frente a líneas celulares de adenocarcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular y células de carcinoma de mama. Asimismo, Zhang *et al.* (2012) reportaron el aislamiento de cuatro compuestos alcaloides, espiroindimicinas A-D, obtenidos a partir de *Streptomyces* sp. SCSIO 03032, aislada del océano Índico, a una profundidad de 3412 m, los cuales exhibieron actividades antitumorales moderadas. Otros compuestos tales como: grincamicinas B-F, sung-sanpin, microbacterinas A-B y shewanellinas A-C, producidos por bacterias de los fillos Actinobacteria y Proteobacteria de sedimentos de aguas profundas, se han destacado por tener efectos citotóxicos (Huang *et al.*, 2012; Um *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2015). Estas nuevas estructuras podrían representar oportunidades futuras para la obtención de fármacos que puedan contrarrestar diversos tipos de cáncer.

Los microorganismos piezotolerantes también han sido descritos como productores de compuestos anti-fouling, cuya importancia radica en el impacto ambiental positivo que tienen en comparación con otros productos químicos utilizados para combatir a los organismos formadores de fouling en superficies artificiales sumergidas y mantenidas en el mar (Rittschof *et al.*, 2003). Así lo describen, Xu *et al.* (2009), quienes obtuvieron un ácido graso de cadena ramificada, el ácido 12-metiltetradecanoico (12-MTA), el cual inhibió el crecimiento de larvas del poliqueto *Hydroides elegans*. El ácido graso fue obtenido a partir de la Actinobacteria de profundidad, *Streptomyces* sp. UST040711-290, aislada de sedimentos marinos del océano Pacífico a profundidades de 5027 y 5774 m.

Asimismo, otras especies de Actinobacterias de profundidades marinas, diferentes al género *Streptomyces*,

son fuente promisorias de productos naturales con interesantes aplicaciones médicas, dentro de las cuales se destaca la bacteria *Marinactinospora thermotolerans* SCSIO 00652, aislada por Huang *et al.* (2011) a partir de sedimento marino a una profundidad de 3865 m, en el mar del Sur de China. Esta cepa es productora de compuestos alcaloides bioactivos, tales como marinacarbolicinas A-D, 13-N-desmetil-metilpendolmicina y metilpendolmicina-14-O - $\alpha$ -glucósido, a los cuales se les evaluó el efecto citotóxico contra líneas celulares tumorales, mostrando actividades no significativas; sin embargo, estos mismos alcaloides exhibieron actividad antiplasmodial, contra el parásito *Plasmodium falciparum*, con valores de IC<sub>50</sub> que van desde 1.92 a 36.03  $\mu$ M. En estudios posteriores realizados por Zhou *et al.* (2012), se identificó un nuevo péptido cíclico obtenido a partir de la bacteria *M. thermotolerans* SCSIO 00652, llamado marthiapeptido A, el cual exhibió actividad antibacteriana contra *Micrococcus luteus*, *S. aureus* ATCC 29213, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus thuringiensis* con valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) de 2.0; 8.0; 4.0 y 2.0  $\mu$ g.mL<sup>-1</sup>, respectivamente. Este compuesto también exhibió una potente actividad citotóxica contra el adenocarcinoma de mama humano MCF-7, el carcinoma de pulmón NCIH460 y células HepG2 de cáncer de hepatocarcinoma.

La Tabla 1 presenta diversos PNM que han sido obtenidos de profundidades marinas principalmente a partir de hongos y bacterias (Actinobacterias, Proteobacterias, Firmicutes), aislados de zonas extremadamente profundas, por ejemplo a 10898 m en las Fosas de las Marianas, en diferentes puntos y profundidades de los océanos Índico, Atlántico, Pacífico y en el mar del Sur de China, los cuales exhiben bioactividades tales como antitumoral, antimicrobiano, antifúngico, antifouling, antiparasitario, antituberculosis, antioxidante, entre otras.

Tabla 1: Productos obtenidos a partir de microorganismos piezófilos.

Región/profundidad (m)	Microorganismo	Producto/Actividad	Referencia
Pacífico Este (5059)	<i>Phialocephala</i> sp. FL30r	Oxosorbiquinol y dihidrooxosorbiquinol con actividad citotóxica <i>in vitro</i> .	Li <i>et al.</i> (2007)
Pacífico Este (5059)	<i>Phialocephala</i> sp. FL30r	Dihidrotrichodermólido, dihidrodemetilsorbicillina y phialofurona con actividad citotóxica.	Li <i>et al.</i> (2011)
Océano Pacífico (5080)	<i>Penicillium</i> sp. F23-2	Meleagrinas B y C, roquefortina F y G y conidiogenona B-G. Actividad citotóxica.	Du <i>et al.</i> (2009)
Océano Pacífico (5080)	<i>Penicillium</i> sp. F23-2	Penicilonas A-E con actividad antimicrobiana frente a <i>S. aureus</i> .	Guo <i>et al.</i> (2015)
Pacífico (5027 y 5774)	<i>Streptomyces</i> sp. UST040711-290	Ácido graso 12-metiltetradecanoico (12-MTA), actividad antifouling.	Xu <i>et al.</i> (2009)
Océano Atlántico (3814)	<i>Streptomyces</i> sp. NTK 937	Caboxamicina. Actividad antimicrobiana y citotóxica.	Hohmann <i>et al.</i> (2009)
Fosa de las Marianas (898)	<i>Dermacoccus abyssi</i> sp. nov., cepas MT1.1 y MT1.2	Dermacozinas A-G con actividad citotóxica contra la línea celular de leucemia K562.	Abdel-Mageed <i>et al.</i> (2010)
Mar del Sur de China (3865)	<i>Marinactinospora thermotolerans</i> SCSIO 00652	Marinacarbolicinas A-D con actividad antiplasmodial.	Huang <i>et al.</i> (2011)
Mediterráneo Oriental (4400)	<i>Micromonospora</i> cepa M71-A77	Levantilida A y B. Actividad antiproliferativa.	Gärtner <i>et al.</i> (2011)
Mar del Sur de China (325)	<i>Pseudonocardia</i> sp.	Pseudonocardianas A-C. Actividad citotóxica y antibacteriana.	Li <i>et al.</i> (2011)

Continuación Tabla 1: Productos obtenidos a partir de microorganismos piezófilos.

Región/profundidad (m)	Microorganismo	Producto/Actividad	Referencia
Islas Canarias (3814)	<i>Streptomyces</i> sp. cepa NTK 935	Benzoxacistol inhibidor de la enzima glucógeno sintasa quinasa-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ) y actividad antiproliferativa.	Nachtigall <i>et al.</i> (2011)
Océano Índico (5368)	<i>Serinicoccus profundus</i> sp. nov.	Nuevo alcaloide con actividad antibacterial.	Yang <i>et al.</i> (2012)
Océano Pacífico (5115)	<i>Penicillium</i> sp.	Nuevo esteroide polioxigenado y breviones I-K. Actividad citotóxica.	Li <i>et al.</i> (2012)
Mar del Sur de China (3865)	<i>Marinactinospora thermotolerans</i> SCSIO 00652	Marthiapéptido A. Actividad antibacteriana y potente actividad citotóxica.	Zhou <i>et al.</i> (2012)
Océano Índico (3412)	<i>Streptomyces</i> sp. SCSIO 03032	Espiroindimicinas A-D, con actividad citotóxica.	Zhang <i>et al.</i> (2012)
Mar del Sur de China (2801)	<i>Acrostalagmus luteoalbus</i> SCSIO F457	Luteoalbusinas A y B, con actividad citotóxica.	Wang <i>et al.</i> (2012)
Mar Rojo (1000)	<i>Bacillus subtilis</i>	Lipoamicoumacinas A-D y bacilosarcina C con actividad citotóxica y antibacteriana.	Li <i>et al.</i> (2012)
Mar del Sur de China (3370)	<i>Streptomyces lusitanus</i>	Grincamicinas B-F con actividad citotóxica.	Huang <i>et al.</i> (2012)
Antártida (526)	<i>Penicillium crustosum</i> PRB-2	Penilactonas A y B.	Wu <i>et al.</i> (2012)
Isla de Jeju, Corea del Sur (3536)	<i>Streptomyces</i> sp. SNJ013	Sungsanpin, con actividad inhibidora de la línea celular A549.	Um <i>et al.</i> (2013)
Mar del Sur de China (2134)	<i>Streptomyces</i> sp. 12A35	Lobophorinas H e I.	Pan <i>et al.</i> (2013)
Mar Mediterráneo (3457)	<i>Streptomyces</i> cepa i6a	Champaciclina con actividad antimicrobiana frente a <i>Erwinia amylovora</i> .	Pesic <i>et al.</i> (2013)
Pacífico Oriental (2628)	<i>Streptomyces xiamenensis</i> M1-94P (cepa mutante)	Xiamenmicina C y D con efectos antifibróticos.	You <i>et al.</i> (2013)
Océano Índico suroeste (3838)	<i>Streptomyces olivaceus</i> FXJ8.012	Tetroazolemicinas A y B, con actividad de unión a iones metálicos y actividad antimicrobiana.	Liu <i>et al.</i> (2013)
Mar del Sur de China (2733)	<i>Verrucosipora</i> sp.	Abissomicinas J-L. Antituberculosis.	Wang <i>et al.</i> (2013)
Mar del Sur de China (2918)	<i>Aspergillus westerdijkiae</i> DFFSCS013	Circumdatinas K y L, 5-cloroescerotiamida, 10-epi-escerotiamida y aspergilliamida B con actividad citotóxica.	Peng <i>et al.</i> (2013)
Mar del Sur de China (1396)	<i>Streptomyces drozdowiczii</i> SCSIO 10141	Marformicinas A-F. Actividad antiinfectiva contra <i>Micrococcus luteus</i> .	Zhou <i>et al.</i> (2014)
Mar del Sur de China (3536)	<i>Streptomyces scopuliridis</i> SCSIO ZJ46	Sotamidas B-D. Actividad antibacteriana.	Song <i>et al.</i> (2014)
Fosa de las Marianas (10898)	<i>Dermacoccus abyssus</i>	Dermacozinas H-J con actividad antioxidante.	Wagner <i>et al.</i> (2014)
Pacífico Oeste (1914)	<i>Shewanella piezotolerans</i> WP3	Shewanellinas A-C. Actividad citotóxica.	Wang <i>et al.</i> (2014)
Océano Índico (3412)	<i>Bacillus</i> sp. SCSIO 15121	$\alpha$ -amilasa termófila AMY121.	Li <i>et al.</i> (2015)
Mar del Sur de China (1464)	<i>Streptomyces cavourensis</i> NA4	Bafilomicinas B1 y C1 con actividad antifúngica.	Pan <i>et al.</i> (2015)
Sudoeste del Océano Índico (2327)	<i>Microbacterium sediminis</i> spp. nov. YLB-01 (T)	Microbacterinas A y B con actividades citotóxicas.	Liu <i>et al.</i> (2015)
Océano Atlántico (~4500)	<i>Virgibacillus halotolerans</i> , <i>Bacillus flexus</i> y <i>Bacillus licheniformis</i>	Biodegradación del 17 $\beta$ -estradiol.	Fernández <i>et al.</i> (2017)

### 3.2. Halófilos

Los ambientes halófilos se caracterizan por contener altas concentraciones de sal, constituyendo un modelo de adaptación ambiental y albergando una diversidad de microorganismos denominados halófilos (Oren, 2008). Los halófilos se pueden encontrar en lagos salados, salmueras de aguas profundas, estanques de evaporación de salinas, ambientes talasohalinos y atalasoalinos (Ma *et al.*, 2010), los cuales inducen al desarrollo de condiciones metabólicas favorables para la supervivencia (Rajendran, 2015). De acuerdo a su respuesta en presencia de concentraciones de sal pueden clasificarse como halófilos leves (crecimiento a 0.2-0.5 M de sal), moderados (0.5-2.5 M), extremos intermedios (1.5-4.0 M), extremos (2.5-5.2 M), halotolerantes (no halófilo que puede tolerar la sal) y extremadamente halotolerantes (intervalo de crecimiento >2.5 M de sal) (Oren, 2013).

En comparación con otros grupos de microorganismos extremófilos, los halófilos han sido poco explorados en procesos biotecnológicos (Ma *et al.*, 2010), el mayor número de investigaciones en ambientes marino-costeros se han realizado en India y a partir de fuentes microbianas donde cerca del 82% pertenecen a los filos Actinobacteria y Proteobacteria (Figura 3), reportando diversas actividades como antimicrobianas, anticancerígenas, antiviral, citotóxica, enzimática, entre otras, como se resume en la Tabla 2. Dado que las Actinobacterias habitan diversos nichos ecológicos incluyendo ambientes extremos, exhiben una notable capacidad para sintetizar metabolitos secundarios y numerosas enzimas hidrolíticas extracelulares, que las expone como una fuente prolífica de biomoléculas interesantes (Chakraborty *et al.*, 2009). Estudios realizados por Ballav *et al.* (2015) con *Streptomyces* sp., indican la presencia de actividad antimicrobiana del extracto obtenido, empleando acetato de etilo, frente a las cepas *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* y *Proteus vulgaris*; además, el extracto obtenido con cloroformo a partir de la cepa *Micromonospora* sp. SBSK-356, presentó actividad frente a *Vibrio cholera*; mientras que, el extracto butanólico de *Nocardiopsis* sp. SBSK-115 inhibió a *Staphylococcus citreus* y el extracto de *Kocuria* sp. SBSK-120, usando hexano, mostró la mayor actividad contra *S. aureus*.

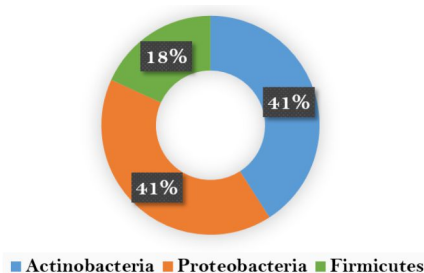


Figura 3: Filos de bacterias halófilas frecuentemente estudiadas como productoras de metabolitos secundarios. Fuente: Elaboración propia.

Otros estudios relacionados con Actinobacterias halófilas fueron realizados por Jenifer *et al.* (2015) con metabolitos extraídos a partir de *Streptomyces* spp. AJ8 y se evidenció una alta actividad antagonista sobre

Tabla 2: Productos obtenidos a partir de microorganismos halófilos aislados de ambientes marino-costeros.

Región	Microorganismo	Producto/Actividad	Referencia
India	<i>Chromohalobacter</i> sp.	Proteasa halotérmica.	Vidyasagar <i>et al.</i> (2009)
Océano Índico	<i>Marinobacter</i> sp.	Nueva proteasa extracelular.	Fulzele <i>et al.</i> (2011)
India	<i>Streptomyces</i> VITSVK5 spp.	5-(2,4-dimetilbencil) pirrolidin-2-ona (DMBPO): citotóxico y antioxidante.	Saurav & Kannabiran, (2012)
India	<i>Actinopolyspora</i> sp. VITSDK2	Producción de proteasa.	Suthindhiran <i>et al.</i> (2014)
India	<i>Nonomuraea</i> sp. JAJ18	Antibiótico extracelular J18-04 con actividad antimicrobiana.	Polpass <i>et al.</i> (2014)
India	<i>Kocuria marina</i> BS-15	Biosurfactante.	Sarafin <i>et al.</i> (2014)
India	<i>Streptomyces</i> spp. AJ8	Actividad antimicrobiana, antiviral y anticancerígena.	Jenifer <i>et al.</i> (2015)
India	<i>Streptomyces</i> sp., <i>Kocuria</i> sp., <i>Nocardiopsis</i> sp. y <i>Micromonospora</i> sp.	Actividad antibacterial.	Ballav <i>et al.</i> (2015)
Egipto	<i>Bacillus</i> sp. NPST-AK15	Proteasa halotolerante alcalófila.	Ibrahim <i>et al.</i> (2015)
Arabia Saudita	<i>Ochrobactrum halosaudia</i> AJH1. <i>Ochrobactrum halosaudia</i> AJH2 y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> AJH3	Degradación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs).	Pugazhendi <i>et al.</i> (2017)
Mar Mediterráneo	<i>Halobacteroides lacunaris</i> TB21	R-LPS con actividad inhibidora de los efectos tóxicos de LPS de <i>E. coli</i> .	Di Lorenzo <i>et al.</i> (2017)

las cepas patógenas *S. aureus*, *Aeromonas hydrophila* WPD1 y *Candida albicans*; además, mostró actividad antiviral con una reducción de la carga del virus del síndrome de la mancha blanca en ensayos *in vivo* empleando el camarón blanco *Fenneropenaeus indicus*. Así mismo, los ensayos de viabilidad en líneas celulares cancerosas de fibroblastos L929, mostraron que el metabolito suprime en un 35.7 % la viabilidad a una concentración de 1000  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . De igual forma, Saurav & Kannabiran (2012) reportaron el aislamiento del compuesto 5-(2,4-dimetilbencil) pirrolidin-2-ona (DMBPO), el cual fue citotóxico para las líneas celulares HEP2 (carcinoma laríngeo) y HEPG2 (carcinoma hepatocelular) y posee propiedades antioxidantes, a partir de un cultivo de *Streptomyces* spp. VITSVK5. Por otra parte, las Actinobacterias raras son un grupo microbiano que han mostrado potencial para producir compuestos con actividad biológica (Dhakal *et al.*, 2017) y las salinas solares han sido una fuente explorada que ha permitido su aislamiento. Se ha reportado que *Nonomuraea* sp. JAJ18 produce el antibiótico extracelular J18-04 eficaz contra *S. aureus* SARM (Polpass *et al.*, 2014), de igual forma Sarafin *et al.* (2014) obtuvieron biosurfactantes, tipo lipopéptidos, a partir de *Kocuria marina* BS-15. Otro estudio realizado con una Actinobacteria rara aislada de salinas, *Actinopolyspora* sp. VITSDK2 permitió la obtención de una proteasa de peso molecular de 22 kDa, la cual es una serina proteasa similar a la quimotripsina, que exhibió estabilidad en diferentes rangos de pH (4-12) y temperaturas (25 y 80 °C), lo cual permite su uso en diversas aplicaciones del sector industrial (Suthindhiran, 2014).

Otro ambiente extremo halófilo de gran interés para la obtención de productos naturales son los lagos de salmuera encontrados en el fondo marino. Algunos estudios realizados por Sagasti (2013), en salmueras de aguas profundas en el mar Rojo, mostraron que los extractos inducen apoptosis en células cancerosas, revelando que los mecanismos de acción de los extractos obtenidos de *Chromohalobacter salexigens* (P3-86A y P3-86B(2)) siguieron la secuencia de acontecimientos de la vía apoptótica que implicó la disrupción

del potencial de membrana mitocondrial (MMP), actividad de caspasa-3/7, escisión de caspasa-8, escisión de PARP-1 y fosfatidilserina (PS), mientras que otro extracto de *C. salexigens* (K30) indujo apoptosis mediada por caspasa-9. Estos resultados evidenciaron el potencial anticancerígeno de varias especies bacterianas halófilas que habitan en el mar Rojo, las cuales fueron aisladas entre 1500 a 2500 m de profundidad. Otro ambiente estudiado es la cuenca anóxica hipersalina en el mar Mediterráneo, en el cual aislaron la cepa *Halobacteroides lacunaris* TB21 que produjo un lipopolisacárido (LPS) denominado como R-LPS, el cual exhibió una actividad inhibidora de los efectos tóxicos de LPS de *E. coli* en células HEK 293 hTLR4, lo que constituye un aporte al conocimiento de macromoléculas análogas que actúan como inmunomoduladoras de la respuesta inmune (Di Lorenzo *et al.*, 2017).

### 3.3. Psicrófilos

Los psicrófilos son microorganismos que habitan ambientes fríos, generalmente con una temperatura óptima por debajo de 15 a 20 °C (Chakravorty & Patra, 2012), mantienen su metabolismo viable y la capacidad de catalizar reacciones enzimáticas en las que otros organismos como mesófilos o termófilos son generalmente incapaces de mantener (Papaleo *et al.*, 2006). Estos microorganismos se encuentran en los hábitats marino-costeros como el hielo marino, ambientes subglaciales y profundidades marinas (Margesin & Miteva, 2011), y su supervivencia se da gracias a que emplean una serie de cambios estructurales para mantener la fluidez lipídica a bajas temperaturas, un ejemplo de ello es la insaturación de ácidos grasos, que corresponde al cambio más común dentro de los mecanismos que se encuentran en diferentes grupos microbianos (Margesin *et al.*, 2008).

La mayor parte de las zonas de baja temperatura está representada por las profundidades marinas, dado que el 90% del volumen oceánico se encuentra por debajo de 5 °C (García-Descalzo *et al.*, 2012), esto ha permitido el desarrollo de microorganismos psicropiezófilos, que en su mayoría se encuentran clasificados dentro del subgrupo gamma de las Proteobacterias, representados por los géneros *Marinomonas*, *Shewanella*, *Photobacterium*, *Colwellia*, *Moritella* y *Psychromonas* (Nogi, 2008; Margesin & Miteva, 2011). La bioprospección de microorganismos psicrófilos, se ha realizado en su mayoría en ambientes cercanos o sobre el continente Antártico y a partir de las muestras obtenidas se ha logrado el aislamiento de bacterias y hongos, de los cuales los filos Proteobacteria y Ascomycota han sido los de mayor reporte con actividad biológica (Figura 4). Dentro de los estudios reportados con bacterias (Tabla 3), se destacan los realizados por Olivera *et al.* (2007) quienes obtuvieron una proteasa extracelular termoestable a partir de los géneros *Colwellia* sp., *Pseudoalteromonas* sp., *Shewanella* sp., *Planococcus* sp., y una cepa de la familia Flavobacteriaceae. La actividad enzimática a bajas temperaturas generalmente se ha asociado con una baja estabilidad tanto estructural como frente a desnaturalizadores químicos (Huston *et al.*, 2008), sin embargo la capacidad de adaptación de las enzimas de microorganismos psicrófilos, les concede un especial interés biotecnológico dado que catalizan eficientemente las reacciones a bajas temperaturas, por lo que generan beneficios económicos al reducir en mayor proporción los costos de la energía industrial (Collins *et al.*, 2008).

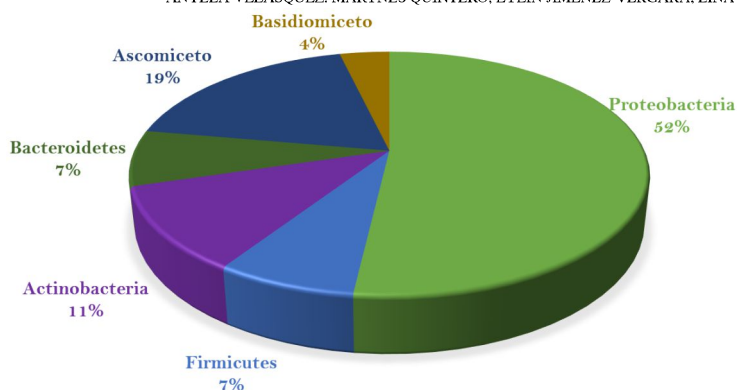


Figura 4: Filos de organismos psicrófilos mayoritariamente estudiados. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3: Productos obtenidos a partir de bacterias psicrófilas aisladas de ambientes marino-costeros.

Región	Microorganismo	Producto/Actividad	Referencia
Argentina	<i>Serratia proteamaculans</i> y <i>Pseudomonas</i> sp.	Actividad contra bacterias patógenas gram-positivas y gram-negativas.	Sánchez <i>et al.</i> (2009)
Antártida	<i>Arthrobacter agilis</i> y <i>Rhodococcus luteus</i>	Habilidad para degradar aceite diesel comercial.	Michaud <i>et al.</i> (2004)
Antártida	<i>Pseudoalteromonas haloplanktis</i> TAC125	Actividad antibiopelícula.	Papa <i>et al.</i> (2013)
Polo norte	<i>Bacillus</i> sp. MIX- 62	Lipopéptidos cíclicos, mixirins A-C con actividad citotóxica y antitumoral.	Zhang <i>et al.</i> (2004)
Antártida	<i>Flavobacterium</i> sp., Flavobacteriaceae, <i>Polaribacter</i> sp., <i>Pseudoalteromonas</i> sp., y <i>Shewanella</i> sp.	Exopolisacáridos.	Nichols <i>et al.</i> (2005)
Antártida	<i>Pseudoalteromonas haloplanktis</i> TAC125	Obtención de ciclo-(D)-pipecolinil-L-isoleucina (DKP 1), y dos péptidos lineales (84-85). Actividad antioxidante.	Mitova <i>et al.</i> (2005)
Argentina	<i>Pseudoalteromonas</i> , <i>Shewanella</i> , <i>Colwellia</i> , <i>Planococcus</i> , y una cepa de la familia Flavobacteriaceae	Proteasa extracelular termoestable.	Olivera <i>et al.</i> (2007)
Antártida	<i>Pseudoalteromonas</i> sp., y <i>Arthrobacter</i> sp.	Capacidad para degradar bifenilos policlorados (PCB).	Michaud <i>et al.</i> (2007)
Antártida	<i>Pseudoalteromonas haloplanktis</i> TAC125	Molécula capaz de inhibir la biopelícula de <i>Staphylococcus epidermidis</i> .	Parrilli <i>et al.</i> (2016)
Antártida	<i>Pseudomonas mandelii</i> 6A1	Sobrepoducción de biopelícula y alginato.	Vásquez-Poncea <i>et al.</i> (2017)
Irlanda	<i>Pseudoalteromonas</i> spp.	Actividad enzimática de la $\beta$ -glucosidasa.	Borchert <i>et al.</i> (2017)
Antártida	<i>Pseudoalteromonas haloplanktis</i> TAC125	Producción de metilamina, inhibió el crecimiento de cepas del género <i>Burkholderia</i> .	Sannino <i>et al.</i> (2017)

Por otro lado, los ambientes de bajas temperaturas influyen en el transporte, la disponibilidad del agua y nutrientes, y en las concentraciones de sustancias disueltas a niveles tóxicos, estas condiciones hostiles inducen la producción de componentes extracelulares como exopolisacáridos (EPS), los cuales proporcionan protección a los microorganismos, permitiendo la adaptación al frío (Krembs & Deming, 2008). Estudios realizados por Nichols *et al.* (2005) de las comunidades microbianas del agua de mar y del hielo marino Antártico, permitieron observar la producción de EPS a partir de *Flavobacterium* sp., *Polaribacter* sp.,



*Pseudoaltermonas* sp. y *Shewanella* sp., los cuales en su mayoría contenían residuos de ácido urónico o grupos sulfato, además, observaron la síntesis de EPS a partir de una cepa estimulada a bajas temperaturas. Por otra parte, se encontró que *Pseudomonas mandelii* 6A1, aislada a partir de sedimentos marinos en la Antártida, presenta una sobreproducción de alginato, un componente importante de los EPS que permite la formación de la estructura de la matriz extracelular de biofilms (Vásquez-Ponce *et al.*, 2017). Las propiedades crioprotectoras o anticongelantes de estas sustancias extracelulares le confieren al microorganismo una capacidad de respuesta frente a la disminución de la temperatura, estimulando los niveles de EPS que son acumulados en los canales de salmuera del hielo marino (Bowman, 2008).

Dentro de los microorganismos psicrófilos, se ha destacado la cepa *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125, una gammaproteobacteria aislada del agua del mar Antártico, que crece en una amplia gama de bajas temperaturas y presenta características genómicas y metabólicas de interés biotecnológico (Parrilli *et al.*, 2008). Dentro de las actividades biológicas o productos obtenidos a partir de este microorganismo se pueden encontrar moléculas antibiopelículas capaces de inhibir a *Staphylococcus epidermidis* (Papa *et al.*, 2013; Parrilli *et al.*, 2016), el compuesto ciclo-(D-pipecolinil-L-isoleucina) (DKP 1), dos péptidos lineales (84-85), de los cuales el péptido 85 mostró actividad antioxidante (Mitova *et al.*, 2005) y la producción de metilamina, un compuesto volátil activo que inhibió el crecimiento de cepas del género *Burkholderia* (Sannino *et al.*, 2017). Otro estudio realizado con *Pseudoalteromonas* spp., reporta actividad enzimática que incluye  $\beta$ -glucosidasa,  $\beta$ -galactosidasa, proteasa y lipasa, siendo la primera bastante termolábil al perder un 30% de su actividad después de 30 minutos de incubación a 28 °C y 90% de su actividad después de 30 minutos de incubación a 37 °C (Borchert *et al.*, 2017).

El alto potencial enzimático de estos microorganismos adaptados a las bajas temperaturas permite su aplicación en ambientes donde se requiera efectuar procesos de biorremediación especialmente de la industria petrolera, la cual realiza actividades de exploración y producción en regiones polares como profundidades marinas, lo que aumenta el riesgo de vertimientos en estos ambientes vulnerables (Brakstad, 2008). En el estudio realizado por Michaud *et al.* (2004), se reporta la habilidad de *Arthrobacter agilis* y *Rhodococcus luteus* para degradar aceite diesel comercial, el cual ha sido liberado al mar por buques pesqueros y de abastecimiento presentes en aguas Antárticas. Posteriormente, Michaud *et al.* (2007) reportaron la capacidad de los géneros *Pseudoalteromonas* sp., y *Arthrobacter* sp., para degradar bifenilos policlorados (PCB), que han sido detectados en aguas marinas y sedimentos Antárticos.

Otras actividades reportadas en estudios realizados a partir de bacterias pertenecientes a los filos Firmicutes y Proteobacteria, presentan a estos microorganismos como una fuente importante de productos con aplicaciones farmacológicas, como *Bacillus* sp. MIX- 62, una cepa aislada de lodo marino del polo norte, que produce lipopéptidos cíclicos, mixirinas A-C con actividad citotóxica y antitumoral (Zhang *et al.*, 2004). Por otra parte, Sánchez *et al.* (2009), reportaron a *Serratia proteamaculans* y *Pseudomonas* sp., como fuente de compuestos antimicrobianos, los cuales inhibieron el crecimiento de patógenos transmitidos por alimentos

como *E. coli*, *S. typhimurium* y *Listeria monocytogenes*, el análisis del tamaño de los antimicrobianos y la estimación de carga, permitieron la sospecha de compuestos similares a microcinas.

Otro grupo de interés en la bioprospección de microorganismos psicrófilos son los hongos, los diferentes géneros suelen ser psicrotolerantes y se adaptan a ecosistemas de bajas temperaturas encontrándose en el Ártico, Antártico o áreas marinas frías (Frisvad, 2008), ya sea de forma especializada creciendo en rocas y piedras, en sedimentos marinos y sustratos específicos como trozos de madera, algas, corales y esponjas (Imhoff, 2016). Dentro de los aislamientos realizados los filos Basidiomicetos y Ascomicetos han sido los más predominantes y con mayores reportes de actividad biológica (Tabla 4). Estudios realizados por Del-Cid *et al.* (2014), mostraron la actividad xilanolítica de *Cladosporium* sp. aislado de esponjas marinas, con una alta actividad a bajas temperaturas, pero baja estabilidad térmica. Por otra parte, Batista-García *et al.* (2017) aislaron 14 cepas de hongos diferentes a partir de la esponja *Stelletta normani* recolectada a 751 m de profundidad, de las cuales *Cadophora* sp. TS2, *Emericellopsis* sp. TS11 y *Pseudogymnoascus* sp. TS12 fueron cepas lignocelulolíticas-halotolerantes, con actividades enzimáticas como carboximetilcelulasa (CMCasa), xilanasa y peroxidasa/fenol oxidasa. Los hongos marinos son capaces de producir enzimas hidrolíticas y/o oxidativas que pueden ser utilizados en procesos biotecnológicos y tener aplicaciones ambientales como la degradación de contaminantes persistentes (Bonugli-Santos *et al.*, 2015). Esta capacidad fue reportada por Singh *et al.* (2013) a partir de *Cryptococcus* sp. (NIOCC # PY13) aislada a partir de sedimentos de aguas profundas en la cuenca central del océano Índico, esta levadura removió en un 30-90% los metales pesados del sobrenadante del cultivo después de 4 días de crecimiento a 30 °C, lo que evidencia sus capacidades de tolerancia y de biosorción significativa de metal que pueden ser empleadas en procesos de biorremediación.

Tabla 4: Productos obtenidos a partir de hongos psicrófilos aislados de ambientes marino-costeros.

Región	Microorganismo	Producto/Actividad	Referencia
China	<i>Trichoderma</i> sp.	Potente citotoxicidad frente a seis líneas celulares de cáncer.	You <i>et al.</i> (2010)
Cuenca Índico central	<i>Cryptococcus</i> sp. (NIOCC # PY13)	Tolerancia y biosorción significativa de metales pesados.	Singh <i>et al.</i> (2013)
Antártida	<i>Cladosporium</i> sp.	Producción extracelular de xilanasa.	Del-Cid <i>et al.</i> (2014)
Océano Atlántico	<i>Cadophora</i> sp. TS2, <i>Emericellopsis</i> sp. TS11 y <i>Udogymnoascus</i> sp. TS 12.	Actividad CMCasa, xilanasa y peroxidasa/fenol oxidasa.	Batista-García <i>et al.</i> (2017)

También se ha reportado que los hongos psicrófilos son productores de metabolitos con interés farmacológico. You *et al.* (2010) identificaron un compuesto denominado trichoderona, el cual mostró alta citotoxicidad frente a las seis líneas celulares de cáncer A549, NCI-H460 (cáncer de pulmón), MCF-7, MDA-MB-435s (cáncer de mama), HeLa-229 (cáncer de cuello uterino) y DU-145 (cáncer de próstata), y bioactividad frente a las enzimas proteasa VIH y la polimerasa Taq.

### 3.4. Termófilos

Los microorganismos estrictamente termófilos son aquéllos capaces de crecer a temperaturas entre los 60 y 90 °C. Sin embargo, pueden clasificarse en diferentes grupos dependiendo de su temperatura óptima de crecimiento, encontrando: termófilos facultativos, que son capaces de sobrevivir por debajo de los 45 °C; los termotolerantes que crecen a temperaturas entre los 45 y 60 °C y los termófilos extremos, también llamados hipertermófilos, cuyo óptimo crecimiento se da a temperaturas superiores a los 90 °C (Homaei *et al.*, 2016).

Estos microorganismos se encuentran en los manantiales termales, sedimentos geotermales y las solfataras marinas, al igual que en ambientes industriales como las tuberías de extracción de petróleo (Liang *et al.*, 2014). En el caso de los extremófilos marinos, se encuentran en uno de los ambientes más desafiantes para la vida de un organismo, esto es las fuentes hidrotermales de aguas profundas, localizadas en regiones tectónicamente activas en todo el mundo; caracterizados por ser ecosistemas independientes de luz, presión elevada, con producción de sulfuro anóxico y aguas cargadas de minerales emitidos por las fumarolas negras, que pueden alcanzar temperaturas de hasta 350 °C (Singh, 2013). Son ambientes oligotróficos en donde la producción primaria está impulsada principalmente por microorganismos quimioautótrofos, capaces de fijar carbono inorgánico utilizando energía química obtenida a través de la oxidación de compuestos reducidos (Nakagawa & Takai, 2008). Existen además fuentes hidrotermales someras, caracterizadas principalmente por la presencia de luz solar, lo cual difiere de sus contrapartes de aguas profundas, debido a esto, la biología de estos ambientes puede variar, permitiendo encontrar comunidades de organismos fotosintéticos (Wilson & Brimble, 2009). Es importante mencionar que no todos los microorganismos encontrados en un sitio de elevada temperatura son termófilos; en ocasiones algunos de ellos son capaces de resistir dichas temperaturas, pero su crecimiento óptimo se da en un ambiente mesófilo. La existencia de gradientes de temperatura, al igual que el amplio rango de temperaturas del suelo, podrían explicar la variedad de microorganismos que se pueden encontrar en estos sitios (Flores *et al.*, 2013).

Los organismos termófilos son en su mayoría de naturaleza procariótica, principalmente las arqueas, que sobresalen como hipertermófilas y se logran adaptar a un gran número de ambientes donde predominan las altas temperaturas; no obstante, muy pocos eucariotas logran crecer en medios por encima de los 50 °C, aunque algunos hongos logran crecer en rangos entre los 50-55 °C (Tiquia-Arashiro & Rodrigues, 2016). Específicamente, el grupo de termófilos marinos incluye bacterias fototróficas (cianobacterias, y bacterias verde y púrpura), dominios bacterianos (*Bacillus* sp., *Clostridium* sp., *Desulfotomaculum* sp., *Thermus* sp., *Thiobacillus* sp., bacterias fermentadoras, espiroquetas, entre otros géneros) y las arqueas (*Pyrococcus* sp., *Sulfolobus* sp., *Thermococcus* sp., *Thermoplasma* sp.) (Dalmaso *et al.*, 2015).

Con referencia a la capacidad de los termófilos de sobrevivir a altas temperaturas, algunos autores la asocian a la estabilidad de sus proteínas y enzimas, y a la producción de solutos compatibles como fosfato de D-mio-inositol, fosfato de diglicerol, manosil-glicerato y derivados de estos tres compuestos (Lamosa *et al.*, 2006; Berezovsky *et al.*, 2007; Gonçalves *et al.*, 2012). Esta propiedad se ha demostrado con estudios

de estabilidad de enzimas extraídas de microorganismos termófilos, los cuales son más estables que otras proteínas y conservan esta propiedad al clonarlas y expresarlas en bacterias mesófilas (Singh, 2013). Otros factores como el alto contenido de guaninas y citosinas de su genoma, la proporción de aminoácidos cargados/no cargados, el aumento de interacciones iónicas y enlaces de hidrógeno, la naturaleza neutral de sus proteínas y la producción de EPS, se han usado también en las explicaciones sobre la tolerancia de estos organismos a elevadas temperaturas (Trivedi *et al.*, 2006).

Entre los metabolitos de interés producidos por organismos termófilos se encuentran precisamente sus enzimas termoestables (Atomi, 2005). Estas termozimas, como han sido denominadas (Schröder *et al.*, 2014), pueden degradar polisacáridos tales como las amilasas, hemicelulasas, pectinasas y quitinasas, al igual que lípidos y proteínas; por lo que han sido consideradas para su uso a nivel industrial en la producción de medicamentos, insumos textiles, papel, alimentos y en biorrefinerías (Turner *et al.*, 2007; Elleuche *et al.*, 2015). De igual forma, entre los compuestos que participan en la adaptación termofílica, están los EPS, que son de especial interés debido a su amplia funcionalidad y la diversidad de roles que cumplen en la célula (Kambourova *et al.*, 2016). Los EPS son polímeros microbianos de alto peso molecular secretados al medio en respuesta al estrés biótico (competencia por espacio), a factores abióticos (temperatura, luz, pH y salinidad) y/o para adaptarse a un entorno extremo, siendo su papel biológico principal el de ayudar a proteger la célula contra las presiones ambientales (Donot *et al.*, 2012). El valor biotecnológico de los EPS está dado por sus diversas aplicaciones como biofloculantes, bioabsorbentes, agentes de liberación de fármacos (Finore *et al.*, 2014), gelificantes, emulsionantes y estabilizantes (Sutherland, 2001; Poli *et al.*, 2010; Nwodo *et al.*, 2012); asimismo, poseen efectos inmunomoduladores, antivirales y con capacidad de regeneración y cicatrización ósea (Zanchetta *et al.*, 2003; Poli *et al.*, 2010).

En la Tabla 5, se listan algunos metabolitos aislados de microorganismos termófilos marinos y las propiedades que los hacen biológicamente importantes. Dentro de este grupo, el filo Firmicutes es el más predominante, seguido de los filos Acuíficas y Euriarqueota (Figura 5).

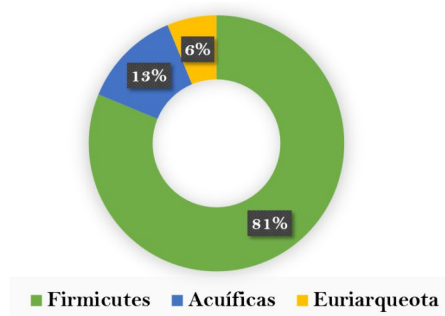


Figura 5: Filos de bacterias termófilas mayoritariamente estudiados. Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5: Productos obtenidos a partir de microorganismos termófilos aislados de ambientes marino-costeros.

Región	Microorganismo	Producto/Actividad	Referencia
Isla Vulcano, Italia	<i>Bacillus</i> sp.	Obtención de dos exopolisacáridos (EPS1 y EPS2).	Nicolaus <i>et al.</i> (2000)
Pacífico Este	<i>Thermococcus</i> sp. S 557	Nuevo diéter hexainsaturado: 2,3-di-O-dihidro-14,15-geranilgeranil glicerol.	Gonthier <i>et al.</i> (2001)
Isla Vulcano, Italia	<i>Bacillus licheniformis</i> (B3-15)	Obtención de un exopolisacárido.	Maugeri <i>et al.</i> (2002)
Isla de Ischia (región de Flegrean, Italia)	Cepas 4001-4014, no identificadas	Producción y caracterización de exopolisacáridos.	Nicolaus <i>et al.</i> (2002)
Maronti cerca de Sant' Angelo (Ischia, Italia)	<i>Geobacillus</i> sp. cepa 4004	Obtención de un exopolisacárido.	Moriello <i>et al.</i> (2003)
Isla Vulcano, Italia	<i>Bacillus licheniformis</i> (B3-15)	Efecto antiviral e inmunorregulador de un nuevo exopolisacárido EPS-1.	Arena <i>et al.</i> (2006)
Islas Eolias, Vulcano y Panarea (Italia)	<i>Bacillus</i> sp.	Presencia de enzimas extracelulares.	Lentini <i>et al.</i> (2007)
Dorsal del Pacífico Este	<i>Thermovibrio ammonificans</i>	Ammonificinas A y B, derivadas de cromano hidroxietilamina.	Andrianasolo <i>et al.</i> (2009)
Isla Vulcano, Italia	<i>Geobacillus thermodenitrificans</i> cepa B3-72	Efectos inmunomoduladores y antivirales de un exopolisacárido (EPS-2).	Arena <i>et al.</i> (2009)
Dorsal del Pacífico Este	<i>Thermovibrio ammonificans</i>	Aislamiento ammonificinas C y D. Induce apoptosis.	Andrianasolo <i>et al.</i> (2012)
Portugal	<i>Shewanella algae</i> , <i>Vibrio fluvialis</i>	Capacidad de fotoprotección.	Martins <i>et al.</i> (2013)
Este del océano Pacífico	<i>Geobacillus</i> sp. EPT3	Nueva enzima recombinante superóxido dismutasa de manganeso.	Zhu <i>et al.</i> (2014)
Isla Panarea (Italia), Mar Mediterráneo	<i>Bacillus licheniformis</i> (T14)	Exopolisacárido, polímero fructo-fucano que tiene una actividad anticitotóxica.	Spanò <i>et al.</i> (2013)
Este del océano Pacífico	<i>Geobacillus</i> sp. EPT9	Caracterización de enzima lipasa recombinante.	Zhu <i>et al.</i> (2015)
Pacífico Este, Cordillera Sudoeste de India	<i>Caloranaerobacter</i> sp., <i>Caloranaerobacter ferrireducens</i> sp. nov.	Potencial de producción de hidrógeno a elevadas temperaturas.	Jiang <i>et al.</i> (2015)
Isla Vulcano, Italia	<i>Bacillus licheniformis</i> (B3-15)	Exopolisacárido que induce una red particular de citoquinas durante una infección viral.	Spanò y Arena, (2016)
Pacífico Este	<i>Geobacillus</i> sp. E263, infectado por su bacteriófago GVE2	Compuesto derivado de benzoquinona (2-amino-6-hidroxi-(1,4)-benzoquinone) con actividad antitumoral.	Xu <i>et al.</i> (2017)

Poli *et al.* (2010), realizaron una amplia revisión sobre los EPS producidos por microorganismos aislados de ambientes extremos, incluyendo aquellos producidos por termófilos. Entre los estudios más representativos se destacan los realizados con microorganismos aislados a partir de muestras obtenidas de respiraderos hidrotermales marinos superficiales, ubicados alrededor de las islas volcánicas de Eolia, cerca de las costas de Sicilia (Italia). Por ejemplo, Nicolaus *et al.* (2000) aislaron una cepa termófila de *Bacillus* sp. a partir de agua de mar de respiraderos hidrotermales ubicados en Isla Vulcano (Islas Eolias, Italia), de la que obtuvieron dos polisacáridos exocelulares (EPS1 y EPS2). Posteriormente, Nicolaus *et al.* (2002) reportaron el aislamiento de 14 microorganismos (4001-4014) termófilos de hidrotermales superficiales alrededor de la Isla Ischia (región de Flegrean, Italia), fueron seleccionadas las colonias microbianas por su apariencia mucoide

para la obtención y caracterización de EPS, con el fin de inducir su producción y se ensayaron diferentes fuentes de carbono en el medio de cultivo, y encontraron que para la cepa 4009 se alcanzó una producción de  $60 \text{ mg.L}^{-1}$  cuando se usó trehalosa, aumentando de esta manera el rendimiento del polisacárido. Por otra parte, Maugeri *et al.* (2002) también centraron sus estudios en una fuente termal marina poco profunda en Isla Vulcano, en donde aislaron la bacteria halófila termotolerante llamada *Bacillus licheniformis* (B3-15), a partir de la cual se obtuvo un nuevo polisacárido extracelular. La cepa (B3-15), fue resistente a metales pesados y exhibió una alta tasa de crecimiento cuando se mantuvo en medio de cultivo que contenía keroseno como única fuente de carbono. Asimismo, el polisacárido obtenido (EPS-1) presentó efectos antivirales e inmunorreguladores, inhibiendo la replicación del virus del herpes simple tipo 2, lo cual es posible gracias a la producción de una red de citoquinas producidas por las células que regulan la respuesta inmune (Arena *et al.*, 2006; Spanò & Arena, 2016). Estos mismos efectos han sido encontrados en exopolisacáridos obtenidos de la bacteria *Geobacillus thermodenitrificans* aislada de fuentes hidrotermales en la Isla Vulcanos, Italia (Arena *et al.*, 2009). Los resultados obtenidos por estos autores corroboran las propiedades de los EPS de bacterias termófilas, que pueden contribuir a mejorar la respuesta inmune de algunas células y podrían representar la base terapéutica para tratar infecciones virales.

Otros estudios, que han explorado la producción de metabolitos secundarios de termófilos marinos han sido los realizados por Andrianasolo *et al.* (2009), quienes aislaron el microorganismo *Thermovibrio ammonificans*, una bacteria anaerobia y quimiolitotrófica, perteneciente al filo Acúfica, capaz de crecer a una temperatura óptima de  $75 \text{ }^\circ\text{C}$ , aislada a partir de una chimenea hidrotermal activa en las profundidades del mar, en la Dorsal del Pacífico Este. A partir de dicha bacteria se obtuvieron dos compuestos denominados ammonificinas A y B, se evaluó su actividad antimicrobiana, anticancerígena y la inducción de apoptosis, pero no se obtuvieron resultados concluyentes, debido a la presencia de impurezas inseparables de los compuestos, aunque el extracto original sí había exhibido actividades prometedoras. Por tanto, se continuaron los ensayos a partir de los resultados obtenidos, de forma que los autores Andrianasolo *et al.* (2012), lograron aislar otros dos compuestos llamados ammonificinas C y D, los cuales indujeron apoptosis en concentraciones de  $2$  y  $3 \text{ } \mu\text{M}$ , respectivamente, y demostraron que las impurezas presentes en los compuestos A y B correspondían en realidad a estas nuevas ammonificinas, C y D. Estos reportes son los primeros en informar sobre la obtención de metabolitos bioactivos provenientes de la bacteria termófila marina *T. ammonificans*. En estudios más recientes se han ideado estrategias que permiten la obtención de nuevos metabolitos con actividades biológicas obtenidos de microorganismos termófilos marinos, por ejemplo, la utilización de bacteriófagos para inducir la producción de metabolitos en bacterias, mecanismo poco abordado, y que podría ser una alternativa interesante para la búsqueda de nuevos fármacos con propiedades antitumorales. Así lo describen Xu *et al.* (2017), quienes aislaron la bacteria termófila *Geobacillus* sp. E263 a partir de un respiradero hidrotermal de aguas profundas en el Pacífico Este, luego fue infectada por su bacteriófago GVE2 con el fin de estimular la producción de metabolitos, posteriormente, se realizó la extracción de los compuestos producidos por la bacteria infectada seguido de la evaluación de actividad antitumoral y la inducción de apoptosis. Los autores lograron determinar que el compuesto obtenido era la 2-amino-6-hidroxi-(1,4)-

benzoquinona, el cual desencadena la apoptosis de las células de cáncer de mama, gástrico y melanoma.

El género *Geobacillus*, perteneciente al filo Firmicutes, está comprendido por bacterias termófilas, las cuales son generalmente aerobias y anaerobias facultativas capaces de crecer en un rango de temperatura de 45-75 °C, poseen la facultad para producir compuestos antitumorales y enzimas útiles comercialmente como hemicelulasas, celulasas y lipasas, lo cual está siendo ampliamente explorado (Hussein *et al.*, 2015). Zhu *et al.* (2015) aislaron la cepa termófila *Geobacillus* sp. EPT9, en sedimentos de un campo hidrotermal de agua profundas, en el este del océano Pacífico. A partir de esta bacteria se identificó un gen que codifica para la enzima lipasa, el cual fue clonado y expresado en la bacteria mesófila *E. coli*, posteriormente la enzima recombinante se purificó y se determinó que era óptimamente activa a 55 °C en pH 8.5 y termoestable a 80 °C, además mantuvo su estabilidad frente a los disolventes orgánicos probados. De igual forma Zhu *et al.* (2014), identificaron el gen que codifica para la enzima superóxido dismutasa (SOD) a partir de la cepa EPT3 de *Geobacillus* sp., y determinaron que la enzima recombinante es termoestable y tolerante a algunos inhibidores, detergentes y desnaturalizantes, tales como:  $\beta$ -mercaptoetanol, ditioneitol, fluoruro de fenilmetilsulfonilo, chaps, triton X-100, urea y clorhidrato de guanidina. Estos estudios confirman que mediante la clonación es posible expresar las proteínas termófilas recombinantes en hospederos mesófilos, ampliando así el campo de aplicación comercial.

#### 4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La búsqueda de nuevos productos naturales a partir de fuentes microbianas que se desarrollan en ambientes marino-costeros con condiciones extremas, ha constituido una estrategia para aprovechar la biodiversidad microbiana y conocer su potencial biotecnológico, dadas las características particulares de adaptación de los microorganismos extremófilos, las cuales conducen a la producción de metabolitos con propiedades únicas y permiten su aplicación en diferentes sectores como salud, industria, ambiente, entre otros. Dentro de los productos obtenidos pueden encontrarse alcaloides, esteroides, ácidos grasos, péptidos, exopolímeros y enzimas; siendo estas últimas las más estudiadas, ya que conservan su funcionalidad y estabilidad aún en presencia de altas o bajas temperaturas, pH y salinidades.

Entre los ambientes marinos extremos, el más estudiado ha sido el de las profundidades marinas, donde usualmente se han recolectado sedimentos entre los 325 y los 10898 m de profundidad. La mayor parte de los productos naturales han sido obtenidos a partir de bacterias (78%) y hongos (22%), de los cuales los filos Actinobacteria y Ascomycota, respectivamente, registran el mayor número de actividades biológicas reportadas.

Otro tipo de ambiente extremófilo marino que ha sido estudiado son las salinas solares y lagos salinos de profundidad de los cuales se ha logrado el aislamiento de microorganismos halófilos. Los productos obteni-

dos de este grupo microbiano han sido a partir de cultivos de bacterias, de las cuales los filos Proteobacteria, Actinobacteria (41 %), y Firmicutes (18 %) presentaron los mayores reportes de actividad biológica. Por otra parte, entre las fuentes de aislamiento de microorganismos psicrófilos que han sido estudiadas en bioprospección se encuentran el agua y el sedimento marino de zonas cercanas o sobre el continente Antártico e invertebrados marinos como las esponjas. La mayor fuente de los productos naturales ha sido a partir de bacterias (78 %) y hongos (22 %), de los cuales los filos Proteobacteria y Ascomyceto, registraron el mayor número de reportes de metabolitos bioactivos. Por último, el estudio de microorganismos termófilos se ha realizado en ambientes como respiraderos de hidrotermales de profundidad marina, encontrando que en mayor proporción las bacterias del filo Firmicutes han sido la principal fuente de productos naturales.

El hecho de que diversos grupos microbianos sean capaces de albergarse en ambientes con condiciones adversas, ofrece una oportunidad para conocer los mecanismos de adaptación microbiana y aprovechar todos aquellos compuestos que pueden ser útiles para usos biotecnológicos y en sectores tales como el de la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria. Los estudios posteriores deben enfocarse en la búsqueda de nuevos microorganismos extremófilos marinos, así como en la exploración de ambientes inhóspitos relacionados con la biosfera marina. Para conocer la biodiversidad de estos ambientes es necesario respaldarse en estudios metagenómicos y en mejoras de las condiciones de cultivo en laboratorio ya que estas siguen siendo la mayor dificultad relacionada con el aislamiento de microorganismos cultivables. Es importante enfocarse en secuenciar los genomas completos de los diferentes grupos de extremófilos, mediante esta herramienta se logra entender las relaciones filogenéticas, similitudes y diferencias, además se pueden encontrar genes que codifiquen para nuevos PNMs. En el área de ingeniería de proteínas se pueden mejorar los métodos para la identificación de estructuras de enzimas, determinar las condiciones óptimas necesarias para la actividad enzimática y su estabilidad. Además, las metodologías que incluyen la clonación y expresión de genes en hospederos microbianos mesófilos para obtener enzimas recombinantes permitirán ampliar el campo de aplicación de enzimas termófilas y psicrófilas en diferentes industrias. Asimismo, para la obtención de nuevos metabolitos se hace necesario mejorar las condiciones de cultivo, así como usar metodologías que permitan inducir la producción de nuevos compuestos, como por ejemplo utilizar bacteriófagos con el fin de inducir la producción de metabolitos que sean útiles para el tratamiento del cáncer. Por otro lado, para aprovechar las actividades biológicas de los EPS se hace necesario establecer mejor las condiciones de producción y purificación.

## 5. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero al Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras “José Benito Vives de Andrés” -INVEMAR (Contribución # 1188) del Programa Valoración y Aprovechamiento de los Recursos Marinos y Costeros (VAR), Línea Bioprospección Marina.



## Referencias

- Abdel-Mageed, W. M.; Milne, B. F.; Wagner, M.; Schumacher, M.; Sandor, P.; Pathom-aree, P.; Goodfellow, M.; Bull, A. T.; Horikoshi, K.; Ebel, R.; Diederich, M.; Fiedler, H.-P. & Jaspars, M. (2010). Dermacozines, a new phenazine family from deep-sea dermacocci isolated from a Mariana Trench sediment. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 8(10), 2352-2362. <http://dx.doi.org/10.1039/c001445a>
- Abe, F. & Horikoshi, K. (2001). The biotechnological potential of piezophiles. *Trends in Biotechnology*, 19(3), 102-108. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(00\)01539-0](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(00)01539-0).
- Andrianasolo, E. H.; Haramaty, L.; Rosario-Passapera, R.; Bidle, K.; White, E.; Vetriani, C.; Falkowski, P. & Lutz, R. (2009). Ammonificins A and B, hydroxyethylamine chroman derivatives from a cultured marine hydrothermal vent bacterium, *Thermovibrio ammonificans*. *Journal of Natural Products*, 72(6), 1216-1219. <http://dx.doi.org/10.1021/np800726d>
- Andrianasolo, E. H.; Haramaty, L.; Rosario-Passapera, R.; Vetriani, C.; Falkowski, P.; White, E. & Lutz, R. (2012). Ammonificins C and D, hydroxyethylamine chromene derivatives from a cultured marine hydrothermal vent bacterium, *Thermovibrio ammonificans*. *Marine Drugs*, 10(10), 2300-2311. <http://dx.doi.org/10.3390/md10102300>
- Arena, A.; Gugliandolo, C.; Stassi, G.; Pavone, B.; Iannello, D.; Bisignano, G. & Maugeri, T. L. (2009). An exopolysaccharide produced by *Geobacillus thermodenitrificans* strain B3-72: Antiviral activity on immunocompetent cells. *Immunology Letters*, 123(2), 132-137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2009.03.001>
- Arena, A.; Maugeri, T. L.; Pavone, B.; Iannello, D.; Gugliandolo, C. & Bisignano, G. (2006). Antiviral and immunoregulatory effect of a novel exopolysaccharide from a marine thermotolerant *Bacillus licheniformis*. *International Immunopharmacology*, 6(1), 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.07.004>
- Atomi, H. (2005). Recent progress towards the application of hyperthermophiles and their enzymes. *Current Opinion in Chemical Biology*, 9(2), 166-173. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.05.013>
- Ballav, S.; Kerkar, S.; Thomas, S. & Augustine, N. (2015). Halophilic and halotolerant actinomycetes from a marine saltern of Goa, India producing anti-bacterial metabolites. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 119(3), 323-330. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.08.017>
- Batista-García, R. A.; Sutton, T.; Jackson, S. A.; Tovar-Herrera, O. E.; Balcázar-López, E.; Sánchez-Carbente, M. del R.; Sánchez-Reyes, A.; Dobson, A. D. W. & Folch-Mallol, J. L. (2017). Characterization of lignocellulolytic activities from fungi isolated from the deep-sea sponge *Stelletta normani*. *PLOS ONE*, 12(3), e0173750. <https://doi.org/10.1016/10.1371/journal.pone.0173750>
- Beeler, E. & Singh, O. V. (2016). Extremophiles as sources of inorganic bio-nanoparticles. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 32(9), 156. <https://doi.org/10.1007/s11274-016-2111-7>

- Berezovsky, I. N.; Zeldovich, K. B. & Shakhnovich, E. I. (2007). Positive and negative design in stability and thermal adaptation of natural proteins. *PLOS Computational Biology*, 3(3), e52. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030052>
- Bonugli-Santos, R. C.; dos Santos Vasconcelos, M. R.; Passarini, M. R. Z.; Vieira, G. A. L.; Lopes, V. C. P.; Mainardi, P. H.; dos Santos, J. A.; de Azevedo Duarte, L.; Otero, I. V. R.; da Silva Yoshida, A. M.; Feitosa, V. A.; Pessoa, A. & Sette, L. D. (2015). Marine-derived fungi: diversity of enzymes and biotechnological applications. *Frontiers in Microbiology*, 6, 269. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00269>
- Borchert, E.; Knobloch, S.; Dwyer, E.; Flynn, S.; Jackson, S. A.; Jóhannsson, R.; Marteinsson, V. T.; O’Gara, F. & Dobson, A. D. W. (2017). Biotechnological potential of cold adapted *Pseudoalteromonas* spp. Isolated from ‘deep sea’ sponges. *Marine Drugs*, 15(6), 184. <https://doi.org/10.3390/md15060184>
- Bowman, J. P. (2008). Genomic analysis of psychrophilic prokaryotes. In: *Psychrophiles: from biodiversity to biotechnology* (pp: 265-284). Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C. & Gerday, C. (Eds.). Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-74335-4\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-540-74335-4_16)
- Brakstad, O. G. (2008), Natural and stimulated biodegradation of petroleum in cold marine environments. In: *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology* (pp: 389-407). Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C. & Gerday, C. (Eds.). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Coker, J. A. (2016). Extremophiles and biotechnology: current uses and prospects. *F1000Research*, 5, 396. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7432.1>
- Collins, T.; Roulling, F.; Piette, F.; Marx, J.-C.; Feller, G.; Gerday, C. & D’Amico, S. (2008). Fundamentals of cold-adapted enzymes. In: *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology* (pp: 211-227). Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C. & Gerday, C. (Eds.). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Chakravorty, D. & Patra, S. (2012). Attaining extremophiles and extremolytes: methodologies and limitations. In: *Extremophiles: Sustainable Resources and Biotechnological Implications* (pp: 29-74). Singh, O. V. (Eds.). John Wiley & Sons, Inc. NJ, USA. <https://doi.org/10.1002/9781118394144.ch2>
- Chakraborty, S.; Khopade, A.; Kokare, C.; Mahadik, K. & Chopade, B. (2009). Isolation and characterization of novel  $\alpha$ -amylase from marine *Streptomyces* sp. D1. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 58(1), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2008.10.011>
- Cvetkovska, M.; Hüner, N. P. A. & Smith, D. R. (2017). Chilling out: the evolution and diversification of psychrophilic algae with a focus on Chlamydomonadales. *Polar Biology*, 40(6), 1169-1184. <https://doi.org/10.1007/s00300-016-2045-4>
- Dalmaso, G.; Ferreira, D. & Vermelho, A. (2015). Marine extremophiles: a source of hydrolases for biotechnological applications. *Marine Drugs*, 13(4), 1925-1965. <https://doi.org/10.3390/md13041925>

- Dhakal, D.; Pokhrel, A. R.; Shrestha, B. & Sohng, J. K. (2017). Marine rare actinobacteria: isolation, characterization, and strategies for harnessing bioactive compounds. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1106. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01106>
- Del-Cid, A.; Ubilla, P.; Ravanal, M.-C.; Medina, E.; Vaca, I.; Levicán, G.; Eyzaguirre, J. & Chávez, R. (2014). Cold-active xylanase produced by fungi associated with Antarctic marine sponges. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 172(1), 524-532. <https://doi.org/10.1007/s12010-013-0551-1>
- Di Lorenzo, F.; Palmigiano, A.; Paciello, I.; Pallach, M.; Garozzo, D.; Bernardini, M.-L.; Cono, V. L.; Yakimov, M. M.; Molinaro, A. & Silipo, A. (2017). The Deep-Sea Polyextremophile *Halobacteroides lacunaris* TB21 Rough-Type LPS: Structure and Inhibitory Activity towards Toxic LPS. *Marine Drugs*, 15(7), 201. <https://doi.org/10.3390/md15070201>
- Dickinson, I.; Goodall-Copestake, W.; Thorne, M. A. S.; Schlitt, T.; Ávila-Jiménez, M. L. & Pearce, D. A. (2016). Extremophiles in an Antarctic marine ecosystem. *Microorganisms*, 4(1), 8. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4010008>
- Donot, F.; Fontana, A.; Baccou, J. C. & Schorr-Galindo, S. (2012). Microbial exopolysaccharides: main examples of synthesis, excretion, genetics and extraction. *Carbohydrate Polymers*, 87(2), 951-962. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.08.083>
- Du, L.; Li, D.; Zhu, T.; Cai, S.; Wang, F.; Xiao, X. & Gu, Q. (2009). New alkaloids and diterpenes from a deep ocean sediment derived fungus *Penicillium* sp. *Tetrahedron*, 65(5), 1033-1039. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.11.078>
- Elleuche, S.; Schäfers, C.; Blank, S.; Schröder, C. & Antranikian, G. (2015). Exploration of extremophiles for high temperature biotechnological processes. *Current Opinion in Microbiology*, 25, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2015.05.011>
- Fang, J.; Zhang, L. & Bazylinski, D.A. (2010). Deep-sea piezosphere and piezophiles: geomicrobiology and biogeochemistry. *Trends in Microbiology*, 18, 413-422. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2010.06.006>
- Fernández, L.; Louvado, A.; Esteves, V. I.; Gomes, N. C. M.; Almeida, A. & Cunha, Â. (2017). Biodegradation of 17 $\beta$ -estradiol by bacteria isolated from deep sea sediments in aerobic and anaerobic media. *Journal of Hazardous Materials, Special Issue on Emerging Contaminants in Engineered and Natural Environment*, 323, 359-366. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.05.029>
- Finore, I.; Di Donato, P.; Mastascusa, V.; Nicolaus, B. & Poli, A. (2014). Fermentation Technologies for the optimization of marine microbial exopolysaccharide production. *Marine Drugs*, 12(5), 3005-3024. <https://doi.org/10.3390/md12053005>
- Fulzele, R.; DeSa, E.; Yadav, A.; Shouche, Y. & Bhadekar, R. (2011). Characterization of novel extracellular protease produced by marine bacterial isolate from the Indian Ocean. *Brazilian Journal of Microbiology*, 42(4), 1364-1373. <https://doi.org/10.1590/S1517-838220110004000018>

- Flores, P. A., Amenábar, M. J. & Blamey, J. M. (2013). Hot environments from Antarctica: source of Thermophiles and Hyperthermophiles, with Potential Biotechnological Applications. In: *Thermophilic Microbes in Environmental and Industrial Biotechnology* (pp: 99-118). Satyanarayana T.; Littlechild J.; Kawarabayasi Y. (Eds.). Springer, Dordrecht.
- Frisvad, J. C. (2008), Cold-adapted fungi as a source for valuable metabolites. In: *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology* (pp: 381-387). Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C.; Gerday, C. (Eds.). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Gärtner, A.; Ohlendorf, B.; Schulz, D.; Zinecker, H.; Wiese, J. & Imhoff, J. F. (2011). Levantilides A and B, 20-membered macrolides from a *Micromonospora* strain isolated from the mediterranean deep sea sediment. *Marine Drugs*, 9(1), 98-108. <https://doi.org/10.3390/md9010098>
- García-Descalzo, L.; Alcazar, A.; Baquero, F. & Cid, C. (2012). Biotechnological Applications of Cold-Adapted Bacteria. In: *Extremophiles: Sustainable Resources and Biotechnological Implications* (pp: 159-174). Singh, O. V. (Eds.). John Wiley & Sons, Inc. NJ, USA. <https://doi.org/10.1002/9781118394144.ch6>
- Giddings, L.-A. & Newman, D. J. (2015). Bioactive compounds from marine extremophiles. In: *Bioactive Compounds from Marine Extremophiles*(pp: 1-124). Springer, Cham.
- Gómez, J.A. (2008). *Caracterización cinética y enzimática de thermoanaerobacter italicus cepa USBA 18 aislada de un manantial termomineral en Paipa, Boyacá*. Tesis para optar título de Microbiólogo Industrial, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C., Colombia.
- Gonçalves, L. G.; Borges, N.; Serra, F.; Fernandes, P. L.; Dopazo, H. & Santos, H. (2012). Evolution of the biosynthesis of di-myo-inositol phosphate, a marker of adaptation to hot marine environments. *Environmental Microbiology*, 14(3), 691-701. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02621.x>
- Gonthier, I.; Rager, M.-N.; Metzger, P.; Guezennec, J. & Largeau, C. (2001). A di-O-dihydrogeranylgeranyl glycerol from *Thermococcus* S 557, a novel ether lipid, and likely intermediate in the biosynthesis of diethers in Archæa. *Tetrahedron Letters*, 42(15), 2795-2797. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00305-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00305-7)
- Guo, W.; Zhang, Z.; Zhu, T.; Gu, Q. & Li, D. (2015). Peniclonas A-E, antibacterial polyketides from the deep-sea-derived fungus *Penicillium* sp. F23-2. *Journal of Natural Products*, 78(11), 2699-2703. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00655>.
- Hohmann, C.; Schneider, K.; Bruntner, C.; Irran, E.; Nicholson, G.; Bull, A.T.; Jones, A. L.; Brown, R.; Stach, J. E. M.; Goodfellow, M.; Beil, W.; Krämer, M.; Imhoff, J. F.; Süßmuth, R. D. & Fiedler, H.-P. (2009). Carboxamicina, a new antibiotic of the benzoxazole family produced by the deep-sea strain *Streptomyces* sp. NTK 937. *The Journal of Antibiotics*, 62(2) 99-104. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.24>

- Homaei, A.; Lavajoo, F. & Sariri, R. (2016). Development of marine biotechnology as a resource for novel proteases and their role in modern biotechnology. *International Journal of Biological Macromolecules*, 88, 542-552. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.023>
- Huang, H.; Yang, T.; Ren, X.; Liu, J.; Song, Y.; Sun, A.; Ma, J.; Wang, B.; Zhang, Y.; Huang, C.; Zhang, C. & Ju, J. (2012). Cytotoxic angucycline class glycosides from the deep sea actinomycete *Streptomyces lusitanus* SCSIO LR32. *Journal of Natural Products*, 75(2), 202-208. <https://doi.org/10.1021/np2008335>
- Huang, H.; Yao, Y.; He, Z.; Yang, T.; Ma, J.; Tian, X.; Li, Y.; Huang, C.; Chen, X.; Li, W.; Zhang, S.; Zhang, C. & Ju, J. (2011). Antimalarial  $\beta$ -carboline and indolactam alkaloids from *Marinactinospira thermotolerans*, a deep sea isolate. *Journal of Natural Products*, 74(10), 2122-2127. <https://doi.org/10.1021/np200399t>
- Hussein, A. H.; Lisowska, B. K. & Leak, D. J. (2015). The genus *Geobacillus* and their biotechnological potential. *Advances in Applied Microbiology*, 92, 1-48. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2015.03.001>
- Huston, A. L. (2008). Biotechnological aspects of cold-adapted enzymes. In: *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology* (pp: 347-363). Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C. & Gerday, C. (Eds.). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Ibrahim, A. S. S.; Al-Salamah, A. A.; Elbadawi, Y. B.; El-Tayeb, M. A. & Ibrahim, S. S. S. (2015). Production of extracellular alkaline protease by new halotolerant alkaliphilic *Bacillus* sp. NPST-AK15 isolated from hyper saline soda lakes. *Electronic Journal of Biotechnology*, 18(3), 236-243. <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2015.04.001>
- Imhoff, J. F. (2016). Natural products from marine fungi—Still an underrepresented resource. *Marine Drugs*, 14(1), 19. <https://doi.org/10.3390/md14010019>
- Jenifer, J. S. C. A.; Donio, M. B. S.; Michaelbabu, M.; Vincent, S. G. P. & Citarasu, T. (2015). Haloalkaliphilic *Streptomyces* spp. AJ8 isolated from solar salt works and its' pharmacological potential. *AMB Express*, 5, 59. <https://doi.org/10.1186/s13568-015-0143-2>
- Jiang, L.; Xu, H.; Zeng, X.; Wu, X.; Long, M. & Shao, Z. (2015). Thermophilic hydrogen-producing bacteria inhabiting deep-sea hydrothermal environments represented by *Caloranaerobacter*. *Research in Microbiology*, 166(9), 677-687. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2015.05.002>
- Jiasheng, W.; Wang, Y. & Li, Q. (2007). Potential contributions of extremophiles to hydrocarbon resources in marine extreme environments: A review. *Frontiers of Earth Science in China*, 1(4), 444-451.
- Kambourova, M.; Radchenkova, N.; Tomova, I. & Bojadjieva I. (2016). Thermophiles as a promising source of exopolysaccharides with interesting properties. In: *Biotechnology of Extremophiles* (pp: 117-139). Rampelotto, P. (Eds). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-13521-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13521-2_4)

- Kamjam, M.; Sivalingam, P.; Deng, Z. & Hong, K. (2017). Deep sea actinomycetes and their secondary metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 8, 760. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00760>
- Kenney, J. P. L. & Fein, J. B. (2011). Cell wall reactivity of acidophilic and alkaliphilic bacteria determined by potentiometric titrations and Cd adsorption experiments. *Environmental Science & Technology*, 45(10), 4446-4452. <https://doi.org/10.1021/es200191u>
- Kodzhus, R. & Gojobori, T. (2015). Marine metagenomics as a source for bioprospecting. *Marine Genomics*, 24, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.margen.2015.07.001>
- Krembs, C. & Deming, J. W. (2008). The role of exopolymers in microbial adaptation to sea ice. In: *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology* (pp: 247-264). Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C. & Gerday, C. (Eds.). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Lamosa, P.; Gonçalves, L. G.; Rodrigues, M. V.; Martins, L. O.; Raven, N. D. H. & Santos, H. (2006). Occurrence of 1-glyceryl-1-myo-inositol phosphate in hyperthermophiles. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(9), 6169-6173. <https://doi.org/10.1128/AEM.00852-06>
- Lentini, V.; Gugliandolo, C. & Maugeri, T. L. (2007). Identification of enzyme-producing thermophilic bacilli isolated from marine vents of Aeolian Islands (Italy). *Annals of Microbiology*, 57(3), 355-361.
- Li, D. H.; Cai, S. X.; Zhu, T. J.; Wang, F. P.; Xiao, X. & Gu, Q. Q. (2011). New Cytotoxic Metabolites from a deep-sea-derived fungus, *Phialocephala* sp., strain FL30r. *Chemistry & Biodiversity*, 8(5), 895-901. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201000134>
- Li, D.; Wang, F.; Cai, S.; Zeng, X.; Xiao, X.; Gu, Q. & Zhu, W. (2007). Two new bisorbicillinoids isolated from a deep-sea fungus, *Phialocephala* sp. FL30r. *The Journal of Antibiotics*, 60(5), 317-320. <https://doi.org/10.1038/ja.2007.40>
- Li, S.; Tian, X.; Niu, S.; Zhang, W.; Chen, Y.; Zhang, H.; Yang, X.; Zhang, W.; Li, W.; Zhang, W.; Ju, J. & Zhang, C. (2011). Pseudonocardins A-C, new diazaanthraquinone derivatives from a deep-sea actinomycete *Pseudonocardia* sp. SCSIO 01299. *Marine Drugs*, 9(8), 1428-1439. <https://doi.org/10.3390/md9081428>
- Li, Y.; Xu, Y.; Liu, L.; Han, Z.; Lai, P. Y.; Guo, X.; Zhang, X.; Lin, W. & Qian, P. Y. (2012). Five new amicoumacins isolated from a marine-derived bacterium *Bacillus subtilis*. *Marine Drugs*, 10(2), 319-328. <https://doi.org/10.3390/md10020319>
- Li, Y.; Ye, D.; Shao, Z.; Cui, C. & Che, Y. (2012). A Sterol and spiroditerpenoids from a *Penicillium* sp. isolated from a deep sea sediment sample. *Marine Drugs*, 10(2), 497-508. <https://doi.org/10.3390/md10020497>
- Li, L.; Yang, J.; Li, J.; Long, L.; Xiao, Y.; Tian, X.; Wang, F. & Zhang, S. (2015). Role of two amino acid residues' insertion on thermal stability of thermophilic  $\alpha$ -amylase AMY121 from a deep sea

- bacterium *Bacillus* sp. SCSIO 15121. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 38(5), 871-879. <https://doi.org/10.1007/s00449-014-1330-2>
- Liu, D.; Lin, H.; Proksch, P.; Tang, X.; Shao, Z. & Lin, W. (2015). Microbacterinas A and B, new peptaibols from the deep sea actinomycete *Microbacterium sediminis* sp. nov. YLB-01(T). *Organic Letters*, 17(5), 1220-1223. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00172>
- Liu, N.; Shang, F.; Xi, L. & Huang, Y. (2013). Tetroazolemycins A and B, two new oxazole-thiazole siderophores from deep-sea *Streptomyces olivaceus* FXJ8. 012. *Marine Drugs*, 11(5), 1524-1533. <https://doi.org/10.3390/md11051524>
- Liang, R.; Grizzle, R. S.; Duncan, K. E.; McInerney, M. J. & Sufliata, J. M. (2014). Roles of thermophilic thiosulfate-reducing bacteria and methanogenic archaea in the biocorrosion of oil pipelines. *Frontiers in Microbiology*, 5, 89. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00089>
- Ma, Y.; Galinski, E. A.; Grant, W. D.; Oren, A. & Ventosa, A. (2010). Halophiles 2010: life in saline environments. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(21), 6971-6981. <https://doi.org/10.1128/AEM.01868-10>
- Maier, R. M. & Neilson, J. W. (2015). Chapter 7 - Extreme environments. In: *Environmental Microbiology (3rd. ed.)* (pp: 139-153). San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394626-3.00007-7>
- Mandelli, F.; Couger, M. B.; Paixão, D. a. A; Machado, C. B.; Carnielli, C. M.; Aricetti, J. A.; Polikarpov, I.; Prade, R.; Caldana, C.; Leme, A. F. P.; Mercadante, A. Z.; Riaño-Pachón, D. M. & Squina, F. M. (2017). Thermal adaptation strategies of the extremophile bacterium *Thermus filiformis* based on multi-omics analysis. *Extremophiles*, 21(4), 775-788. <https://doi.org/10.1007/s00792-017-0942-2>
- Margesin, R. & Miteva, V. (2011). Diversity and ecology of psychrophilic microorganisms. *Research in Microbiology*, 162(3), 346-361. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2010.12.004>
- Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C. & Gerday, C. (2008). *Psychrophiles: from biodiversity to biotechnology* (pp: 211-224). Berlin, Germany: Springer.
- Martins, A.; Tenreiro, T.; Andrade, G.; Gadanho, M.; Chaves, S.; Abrantes, M.; Calado, P.; Tenreiro, R. & Vieira, H. (2013). Photoprotective bioactivity present in a unique marine bacteria collection from Portuguese deep sea hydrothermal vents. *Marine Drugs*, 11(5), 1506-1523. <https://doi.org/10.3390/md11051506>
- Maugeri, T. L.; Gugliandolo, C.; Caccamo, D.; Panico, A.; Lama, L.; Gambacorta, A. & Nicolaus, B. (2002). A halophilic thermotolerant *Bacillus* isolated from a marine hot spring able to produce a new exopolysaccharide. *Biotechnology Letters*, 24(7), 515-519.

- Michaud, L.; Di Marco, G.; Bruni, V. & Lo Giudice, A. (2007). Biodegradative potential and characterization of psychrotolerant polychlorinated biphenyl-degrading marine bacteria isolated from a coastal station in the Terra Nova Bay (Ross Sea, Antarctica). *Marine Pollution Bulletin*, 54(11), 1754-1761. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2007.07.011>
- Michaud, L.; Lo Giudice, A.; Saitta, M.; De Domenico, M. & Bruni, V. (2004). The biodegradation efficiency on diesel oil by two psychrotrophic Antarctic marine bacteria during a two-month-long experiment. *Marine Pollution Bulletin*, 49(5), 405-409. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2004.02.026>
- Mitova, M.; Tutino, M.; Infusini, G.; Marino, G. & De Rosa, S. (2005). Exocellular peptides from antarctic psychrophile *pseudoalteromonas haloplanktis*. *Marine Biotechnology*, 7(5), 523-531. <https://doi.org/10.1007/s10126-004-5098-2>
- Moriello, V. S.; Lama, L.; Poli, A.; Gugliandolo, C.; Maugeri, T. L.; Gambacorta, A. & Nicolaus, B. (2003). Production of exopolysaccharides from a thermophilic microorganism isolated from a marine hot spring in flegrean areas. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 30(2), 95-101. <https://doi.org/10.1007/s10295-002-0019-8>
- Nachtigall, J.; Schneider, K.; Bruntner, C.; Bull, A. T.; Goodfellow, M.; Zinecker, H.; Imhoff, J. F.; Nicholson, G.; Irran, E.; Süßmuth, R. D. & Fiedler, H.P. (2011). Benzoxacystol, a benzoxazine-type enzyme inhibitor from the deep-sea strain *Streptomyces* sp. NTK 935. *The Journal of Antibiotics*, 64(6), 453-457. <https://doi.org/10.1038/ja.2011.26>
- Nakagawa, S. & Takai, K. (2008). Deep-sea vent chemoautotrophs: diversity, biochemistry and ecological significance. *FEMS Microbiology Ecology*, 65(1), 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00502.x>
- Nichols, C. A. M.; Guezennec, J. & Bowman, J. P. (2005). Bacterial exopolysaccharides from extreme marine environments with special consideration of the Southern Ocean, sea ice, and deep-sea hydrothermal vents: a review. *Marine Biotechnology*, 7(4), 253-271. <https://doi.org/10.1007/s10126-004-5118-2>
- Nicolaus, B.; Lama, L.; Panico, A.; Moriello, V. S.; Romano, I. & Gambacorta, A. (2002). Production and characterization of exopolysaccharides excreted by thermophilic bacteria from shallow, marine hydrothermal vents of flegrean ares (Italy). *Systematic and Applied Microbiology*, 25(3), 319-325. <https://doi.org/10.1078/0723-2020-00128>
- Nicolaus, B.; Panico, A.; Manca, M. C; Lama, L.; Gambacorta, A.; Maugeri, T.; Gugliandolo, C. & Caccamo, D. (2000). A thermophilic *Bacillus* isolated from an eolian shallow hydrothermal vent able to produce exopolysaccharides. *Systematic and Applied Microbiology*, 23(3), 426-432. [https://doi.org/10.1016/S0723-2020\(00\)80074-0](https://doi.org/10.1016/S0723-2020(00)80074-0)



- Nogi, Y. (2008). Bacteria in the deep sea: psychropiezophiles. In: *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology* (pp: 73-82). Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C. & Gerday, C. (Eds.). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Nwodo, U. U.; Green, E. & Okoh, A. I. (2012). Bacterial exopolysaccharides: functionality and prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(11), 14002-14015. <https://doi.org/10.3390/ijms131114002>
- Olivera, N. L.; Sequeiros, C. & Nieves, M. L. (2007). Diversity and enzyme properties of protease-producing bacteria isolated from sub-Antarctic sediments of Isla de Los Estados, Argentina. *Extremophiles*, 11(3), 517-526. <https://doi.org/10.1007/s00792-007-0064-3>
- Oren, A. (2008). Microbial life at high salt concentrations: phylogenetic and metabolic diversity. *Saline Systems*, 4, 2. <https://doi.org/10.1186/1746-1448-4-2>
- Oren, A. (2013). Life at high salt concentrations. In: *The Prokaryotes* (pp: 421-440). Rosenberg, E.; DeLong, E. F.; Lory, S.; Stackebrandt, E. & Thompson, F. (Eds.). Springer, New York.
- Pan, H. Q.; Yu, S. Y.; Song, C. F.; Wang, N.; Hua, H. M.; Hu, J. C. & Wang, S. J. (2015). Identification and characterization of the antifungal substances of a novel *Streptomyces cavourensis* NA4. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25(3), 353-357. <http://doi.org/10.4014/jmb.1407.07025>
- Pan, H. Q.; Zhang, S. Y.; Wang, N.; Li, Z. L.; Hua, H. M.; Hu, J. C. & Wang, S. J. (2013). New spirotetronate antibiotics, lobophorins H and I, from a South China Sea-derived *Streptomyces* sp. 12A35. *Marine Drugs*, 11(10), 3891-3901. <https://doi.org/10.3390/md11103891>
- Papa, R.; Parrilli, E.; Sannino, F.; Barbato, G.; Tutino, M. L.; Artini, M. & Selan, L. (2013). Anti-biofilm activity of the Antarctic marine bacterium *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125. *Research in Microbiology*, 164(5), 450-456. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2013.01.010>.
- Papaleo, E.; Riccardi, L.; Villa, C.; Fantucci, P. & De Gioia, L. (2006). Flexibility and enzymatic cold-adaptation: a comparative molecular dynamics investigation of the elastase family. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1764(8), 1397-1406. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2006.06.005>
- Parrilli, E.; Ricciardelli, A.; Casillo, A.; Sannino, F.; Papa, R.; Tilotta, M.; Artini, M.; Selan, L.; Corsaro, M. M. & Tutino, M. L. (2016). Large-scale biofilm cultivation of Antarctic bacterium *Pseudoalteromonas haloplanktis* TAC125 for physiologic studies and drug discovery. *Extremophiles*, 20(2), 227-234. <https://doi.org/10.1007/s00792-016-0813-2>
- Parrilli, E.; Duilio, A. & Tutino, M. L. (2008). Heterologous protein expression in psychrophilic hosts. In: *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology* (pp: 365-379). Margesin, R.; Schinner, F.; Marx, J. C. & Gerday, C. (Eds.). Springer, Berlin, Heidelberg.

- Peng, J.; Zhang, X. Y.; Tu, Z. C.; Xu, X. Y. & Qi, S. H. (2013). Alkaloids from the deep-sea-derived fungus *Aspergillus westerdijikiae* DFFSCS013. *Journal of Natural Products*, 76(5), 983-987. <https://doi.org/10.1021/np400132m>
- Pesic, A.; Baumann, H. I.; Kleinschmidt, K.; Ensle, P.; Wiese, J.; Süßmuth, R. D. & Imhoff, J. F. (2013). Champacyclin, a new cyclic octapeptide from *Streptomyces* strain C42 isolated from the Baltic Sea. *Marine Drugs*, 11(12), 4834-4857. <https://doi.org/10.3390/md11124834>
- Pettersson, O. V.; Leong, S. L.; Lantz, H.; Rice, T.; Dijksterhuis, J.; Houbraken, J.; Samson, R. A. & Schnürer, J. (2011). Phylogeny and intraspecific variation of the extreme xerophile, *Xeromyces bisporus*. *Fungal Biology*, 115(11), 1100-1111. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2011.06.012>
- Pettit, R. K. (2011). Culturability and secondary metabolite diversity of extreme microbes: expanding contribution of deep sea and deep-sea vent microbes to natural product discovery. *Marine Biotechnology*, 13, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s10126-010-9294-y>
- Poli, A.; Anzelmo, G. & Nicolaus, B. (2010). Bacterial exopolysaccharides from extreme marine habitats: production, characterization and biological activities. *Marine Drugs*, 8(6), 1779-1802. <https://doi.org/10.1007/s10126-010-9294-y>
- Polpass, A. J.; Sivakala, K. K.; Rajeswari, P. & Jebakumar, S. R. D. (2014). Characterization of antibiotic producing rare actinomycete *Nonomuraea* sp. JAJ18 derived from an Indian coastal solar saltern. *The Scientific World Journal*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/456070>
- Pugazhendi, A.; Qari, H.; Al-Badry Basahi, J. M.; Godon, J. J. & Dhavamani, J. (2017). Role of a halothermophilic bacterial consortium for the biodegradation of PAHs and the treatment of petroleum wastewater at extreme conditions. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 121, 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2017.03.015>
- Rajendran, N. (2015). Environmental diversity and biological survivability of halophilic bacteria. In: *Halophiles* (pp: 173-188). Maheshwari D. K. & Saraf, M. (Eds.). Springer, Cham.
- Ramírez, E. & Billett, D. (2006). La exploración de la biodiversidad marina. Fundación BBVA, Bilbao.
- Rateb, M. E.; Houssen, W. E.; Harrison, W. T. A.; Deng, H.; Okoro, C. K.; Asenjo, J. A.; Andrews, B. A.; Bull, A. T.; Goodfellow, M.; Ebel, R. & Jaspars, M. (2011). Diverse metabolic profiles of a *Streptomyces* strain isolated from a hyper-arid environment. *Journal of Natural Products*, 74(9), 1965-1971. <https://doi.org/10.1021/np200470u>
- Ribeiro, Â.M.; Foote, A.D.; Kupczok, A.; Frazão, B.; Limborg, M.T.; Piñeiro, R.; Abalde, S.; Rocha, S. & da Fonseca, R.R. (2017). Marine genomics: News and views. *Marine Genomics*, 31, 1-8. <https://doi.org/10.1021/np200470u>

- Rittschof, D.; Lai, C. H.; Kok, L. M. & Teo, S. L. M. (2003). Pharmaceuticals as antifoulants: concept and principles. *Biofouling*, 19, 207-212. <https://doi.org/10.1080/0892701021000083769>.
- Rubiano-Labrador, C. (2006). *Aislamiento y caracterización de microorganismos termofílicos anaerobios lipolíticos, proteolíticos y amilolíticos de manantiales termominerales de Paipa e Iza (Boyacá)*. Tesis para optar título de Microbióloga Industrial, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C., Colombia.
- Sagar, S.; Esau, L.; Holtermann, K.; Hikmawan, T.; Zhang, G.; Stingl, U.; Bajic, V. B. & Kaur, M. (2013). Induction of apoptosis in cancer cell lines by the Red Sea brine pool bacterial extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, 344. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-344>
- Sánchez, L. A.; Gómez, F. F. & Delgado, O. D. (2009). Cold-adapted microorganisms as a source of new antimicrobials. *Extremophiles*, 13(1), 111-120. <https://doi.org/10.1007/s00792-008-0203-5>
- Sannino, F.; Parrilli, E.; Apuzzo, G. A.; De Pascale, D.; Tedesco, P.; Maida, I.; Perrin, E.; Fondi, M.; Fani, R.; Marino, G. & Tutino, M. L. (2017). *Pseudoalteromonas haloplanktis* produces methylamine, a volatile compound active against *Burkholderia cepacia* complex strains. *New Biotechnology*, 35, 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2016.10.009>
- Sarafin, Y.; Donio, M. B. S.; Velmurugan, S.; Michaelbabu, M. & Citarasu, T. (2014). *Kocuria marina* BS-15 a biosurfactant producing halophilic bacteria isolated from solar salt works in India. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 21(6), 511-519. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.01.001>
- Saurav, K. & Kannabiran, K. (2012). Cytotoxicity and antioxidant activity of 5-(2, 4-dimethylbenzyl) pyrrolidin-2-one extracted from marine *Streptomyces* VITSVK5 spp. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 19(1), 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2011.07.003>
- Schiraldi, C.; Giuliano, M. & De Rosa, M. (2002). Perspectives on biotechnological applications of archaea. *Archaea*, 1(2), 75-86.
- Schröder, C.; Elleuche, S.; Blank, S. & Antranikian, G. (2014). Characterization of a heat-active archaeal  $\beta$ -glucosidase from a hydrothermal spring metagenome. *Enzyme and Microbial Technology*, 57, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2014.01.010>
- Singh, O. V. & Gabani, P. (2011). Extremophiles: radiation resistance microbial reserves and therapeutic implications. *Journal of Applied Microbiology*, 110(4), 851-861. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.04971.x>
- Singh, O. V. (2013). *Extremophiles: sustainable resources and biotechnological implications*. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ. <https://doi.org/10.1002/9781118394144>
- Singh, P.; Raghukumar, C.; Parvatkar, R. R. & Mascarenhas-Pereira, M. B. L. (2013). Heavy metal tolerance in the psychrotolerant *Cryptococcus* sp. isolated from deep-sea sediments of the Central Indian Basin. *Yeast*, 30(3), 93-101. <https://doi.org/10.1002/yea.2943>

- Song, Y.; Li, Q.; Liu, X.; Chen, Y.; Zhang, Y.; Sun, A.; Zhang, W.; Zhang J. & Ju, J. (2014). Cyclic hexapeptides from the deep South China Sea-derived *Streptomyces scopuliridis* SCSIO ZJ46 active against pathogenic Gram-positive bacteria. *Journal of Natural Products*, 77(8), 1937-1941. <https://doi.org/10.1021/np500399v>
- Spanò, A. & Arena, A. (2016). Bacterial exopolysaccharide of shallow marine vent origin as agent in counteracting immune disorders induced by herpes virus. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 37(3), 251-260. <https://doi.org/10.1080/15321819.2015.1126602>
- Spanò, A.; Gugliandolo, C.; Lentini, V.; Maugeri, T. L.; Anzelmo, G. Poli, A. & Nicolaus, B. (2013). A Novel EPS-producing strain of *Bacillus licheniformis* isolated from a shallow vent off Panarea Island (Italy). *Current Microbiology*, 67(1), 21-29. <https://doi.org/10.1007/s00284-013-0327-4>
- Stivaletta, N. & Barbieri, R. (2009). Endolithic microorganisms from spring mound evaporite deposits (southern Tunisia). *Journal of Arid Environments*, 73(1), 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2008.09.024>
- Sutherland, I. W. (2001). Microbial polysaccharides from Gram-negative bacteria. *International Dairy Journal*, 11, 663-674. [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(01\)00112-1](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(01)00112-1)
- Suthindhiran, K.; Jayasri, M. A.; Dipali, D. & Prasar, A. (2014). Screening and characterization of protease producing actinomycetes from marine saltern. *Journal of Basic Microbiology*, 54(10), 1098-1109. <https://doi.org/10.1002/jobm.201300563>
- Tiquia-Arashiro, S. & Rodrigues, D. (2016). Thermophiles and psychrophiles in nanotechnology. In: *Extremophiles: Applications in Nanotechnology* (pp: 89-127). Springer, Cham.
- Trivedi, S.; Gehlot, H. S. & Rao, S. R. (2006). Protein thermostability in Archaea and Eubacteria. *Genetics and Molecular Research*, 5(4), 816-827.
- Turner, P.; Mamo, G. & Karlsson, E. N. (2007). Potential and utilization of thermophiles and thermostable enzymes in biorefining. *Microbial Cell Factories*, 6, 9. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-6-9>
- Um, S.; Kim, Y. J.; Kwon, H.; Wen, H.; Kim, S. H.; Kwon, H.C.; Park, S.; Shin, J. & Oh, D. C. (2013). Sungsanpin, a lasso peptide from a deep-sea streptomycete. *Journal of Natural Products*, 76(5), 873-879. <https://doi.org/10.1021/np300902g>
- Vásquez-Ponce, F.; Higuera-Llantén, S.; Pavlov, M. S.; Ramírez-Orellana, R.; Marshall, S. H. & Olivares-Pacheco, J. (2017). Alginate overproduction and biofilm formation by psychrotolerant *Pseudomonas mandelii* depend on temperature in Antarctic marine sediments. *Electronic Journal of Biotechnology*, 28, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2017.05.001>

- Vidyasagar, M.; Prakash, S.; Mahajan, V.; Shouche, Y. S. & Sreeramulu, K. (2009). Purification and characterization of an extreme halothermophilic protease from a halophilic bacterium *Chromohalobacter* sp. TVSP101. *Brazilian Journal of Microbiology*, 40(1), 12-19. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822009000100002>
- Wagner, M.; Abdel-Mageed, W. M.; Ebel, R.; Bull, A. T.; Goodfellow, M.; Fiedler, H.-P. & Jaspars, M. (2014). Dermacozines H-J Isolated from a Deep-Sea Strain of *Dermacoccus abyssi* from Mariana Trench Sediments. *Journal of Natural Products*, 77(2), 416-420. <https://doi.org/10.1021/np400952d>
- Wang, F. Z.; Huang, Z.; Shi, X. F.; Chen, Y. C.; Zhang, W. M.; Tian, X. P.; Li, J. & Zhang, S. (2012). Cytotoxic indole diketopiperazines from the deep sea-derived fungus *Acrostalagus luteoalbus* SCSIO F457. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(23), 7265-7267. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.115>
- Wang, Q.; Song, F.; Xiao, X.; Huang, P.; Li, L.; Monte, A.; Abdel-Mageed, W. M.; Wang, J.; Guo, H.; He, W.; Xie, F.; Dai, H.; Liu, M.; Chen, C.; Xu, H.; Liu, M.; Piggott, A. M.; Liu, X.; Capon, R. J. & Zhang, L. (2013). Abyssomicins from the South China Sea deep-sea sediment *Verrucosipora* sp.: Natural thioether Michael Addition adducts as antitubercular prodrugs. *Angewandte Chemie (International Edition in English)*, 52(4), 1231-1234. <https://doi.org/10.1002/anie.201208801>
- Wang, Y.; Tang, X.; Shao, Z.; Ren, J.; Liu, D.; Proksch, P. & Lin, W. (2014). Indole-based alkaloids from deep-sea bacterium *Shewanella piezotolerans* with antitumor activities. *The Journal of Antibiotics*, 67(5), 395-399. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.3>
- Wilson, Z. E. & Brimble, M. A. (2009), Molecules derived from the extremes of life. *Natural Product Reports*, 26(1), 44-71.
- Wu, G.; Ma, H.; Zhu, T.; Li, J.; Gu, Q. & Li, D. (2012). Penilactones A and B, two novel polyketides from Antarctic deep-sea derived fungus *Penicillium crustosum* PRB-2. *Tetrahedron*, 68(47), 9745-9749. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.09.038>
- Xu, C.; Sun, X.; Jin, M. & Zhang, X. (2017). A novel benzoquinone compound isolated from deep-sea hydrothermal vent triggers apoptosis of tumor cells. *Marine Drugs*, 15(7), 200. <https://doi.org/10.3390/md15070200>
- Xu, Y.; Li, H.; Li, X.; Xiao, X. & Qian, P. Y. (2009). Inhibitory effects of a branched-chain fatty acid on larval settlement of the Polychaete *Hydroides elegans*. *Marine Biotechnology*, 11(4), 495. <https://doi.org/10.1007/s10126-008-9161-2>
- Yang, X. W.; Zhang, G. Y.; Ying, J. X.; Yang, B.; Zhou, X. F.; Steinmetz, A.; Liu, Y. H. & Wang, N. (2012). Isolation, characterization, and bioactivity evaluation of 3-((6-methylpyrazin-2-yl)methyl)-1H-indole, a new alkaloid from a deep-sea-derived actinomycete *Serinicoccus profundus* sp. nov. *Marine Drugs*, 11(1), 33-39. <https://doi.org/10.3390/md11010033>

- Yin, J.; Chen, J. C.; Wu, Q. & Chen, G. Q. (2015). Halophiles, coming stars for industrial biotechnology. *Biotechnology Advances*, 33(7), 1433-1442. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.10.008>
- You, J.; Dai, H.; Chen, Z.; Liu, G.; He, Z.; Song, F.; Yang, X.; Fu, H.; Zhang, L. & Chen, X. (2010). Trichoderone, a novel cytotoxic cyclopentenone and cholesta-7, 22-diene-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol, with new activities from the marine-derived fungus *Trichoderma* sp. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 37(3), 245-252. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10295-009-0667-z>
- You, Z. Y.; Wang, Y. H.; Zhang, Z. G.; Xu, M. J.; Xie, S. J.; Han, T. S.; Feng, L.; Li, X. G. & Xu, J. (2013). Identification of two novel anti-fibrotic benzopyran compounds produced by engineered strains derived from *Streptomyces xiamenensis* M1-94P that originated from deep-sea sediments. *Marine Drugs*, 11(10), 4035-4049. <https://doi.org/10.3390/md11104035>
- Yukimura, K.; Nakai, R.; Kohshima, S.; Uetake, J.; Kanda, H. & Naganuma, T. (2009). Spore-forming halophilic bacteria isolated from Arctic terrains: implications for long-range transportation of microorganisms. *Polar Science*, 3, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.polar.2009.07.002>
- Zanchetta, P.; Lagarde, N. & Guezennec, J. (2003). A new bone-healing material: a hyaluronic acid-like bacterial exopolysaccharide. *Calcified Tissue International*, 72(1), 74-79. <https://doi.org/10.1007/s00223-001-2091-x>
- Zhang, H. L.; Hua, H. M.; Pei, Y. H. Yao, X. S.; Zhang, H. L.; Hua, H. M.; Pei, Y. H. & Yao, X. S. (2004). Three new cytotoxic cyclic acylpeptides from marine *Bacillus* sp. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(8), 1029.
- Zhang, Y.; Li, X.; Bartlett, D. H. & Xiao, X. (2015). Current developments in marine microbiology: high-pressure biotechnology and the genetic engineering of piezophiles. *Current Opinion in Biotechnology*, 33, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2015.02.013>
- Zhang, W.; Liu, Z.; Li, S.; Yang, T.; Zhang, Q.; Ma, L.; Tian, X.; Zhang, H.; Huang, C.; Zhang, S.; Ju, J.; Shen, Y. & Zhang, C. (2012). Spiroindimicins A-D: new bisindole alkaloids from a deep-sea-derived actinomycete. *Organic Letters*, 14(13), 3364-3367. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol301343n>
- Zhou, X.; Huang, H.; Chen, Y.; Tan, J.; Song, Y.; Zou, J.; Tian, X.; Hua, Y. & Ju, J. (2012). Marthiapeptide A, an anti-infective and cytotoxic polythiazole cyclopeptide from a 60 L scale fermentation of the deep sea-derived *Marinactinospora thermotolerans* SCSIO 00652. *Journal of Natural Products*, 75(12), 2251-2255. <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np300554f>
- Zhou, X.; Huang, H.; Li, J.; Song, Y.; Jiang, R.; Liu, J.; Zhang, S.; Hua, Y. & Ju, J. (2014). New anti-infective cycloheptadepsipeptide congeners and absolute stereochemistry from the deep sea-derived *Streptomyces drozdowiczii* SCSIO 10141. *Tetrahedron*, 70(42), 7795-7801. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.02.007>

- Zhu, Y.; Li, H.; Ni, H.; Xiao, A.; Li, L. & Cai, H. (2015). Molecular cloning and characterization of a thermostable lipase from deep-sea thermophile *Geobacillus* sp. EPT9. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(2), 295-306. <https://doi.org/10.1007/s11274-014-1775-0>
- Zhu, Y.; Wang, G.; Ni, H.; Xiao, A. & Cai, H. (2014). Cloning and characterization of a new manganese superoxide dismutase from deep-sea thermophile *Geobacillus* sp. EPT3. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 30(4), 1347-1357. <https://doi.org/10.1007/s11274-013-1536-5>
- Zloch, M.; Thiem, D.; Gadzala-Kopciuch, R. & Hryniewicz, K. (2016). Synthesis of siderophores by plant-associated metallotolerant bacteria under exposure to Cd<sup>2+</sup>. *Chemosphere*, 156, 312-325. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.04.130>