



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA

LEONARDO DE MEDEIROS AQUINO

**XANTOFILAS MARINHAS BIOATIVAS: FUCOXANTINA E ASTAXANTINA,
UMA REVISÃO DAS SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

Natal
Abril de 2021

XANTOFILAS MARINHAS BIOATIVAS: FUCOXANTINA E ASTAXANTINA,
UMA REVISÃO DAS SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

por

Leonardo de Medeiros Aquino

Orientador: Prof. Dr. Hugo Alexandre de Oliveira Rocha

Natal
Abril de 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
CURSO DE BIOMEDICINA

A Monografia “Xantofilas Marinhas Bioativas: Fucoxantina E Astaxantina, Uma Revisão Das Suas Atividades Biológicas”,

elaborada por Leonardo de Medeiros Aquino

e aprovada por todos os membros da Banca examinadora foi aceita pelo Curso de Biomedicina e homologada pelos membros da banca, como requisito parcial à obtenção do título de

BACHAREL EM BIOMEDICINA

Natal, 23 de Abril de 2021

BANCA EXAMINADORA

Hugo Alexandre de Oliveira Rocha (DBq/UFRN)

Katia Castanho Scortecci (DBG/UFRN)

Rafael Barros Gomes Da Câmara (EMCM/UFRN)

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN
Sistema de Bibliotecas - SISBI

Catálogo de Publicação na Fonte. UFRN - Biblioteca Setorial Prof. Leopoldo Nelson - -Centro de Biociências - CB

Aquino, Leonardo de Medeiros.

Xantofilas Marinhas Bioativas: Fucoxantina e Astaxantina, uma
revisão das suas atividades biológicas / Leonardo de Medeiros
Aquino. - Natal, 2021.

67 f.: il.

Monografia (Graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do
Norte. Centro de Biociências. Curso de Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Hugo Alexandre de Oliveira Rocha.

1. Xantofila - Monografia. 2. Fucoxantina - Monografia. 3.
Astaxantina - Monografia. 4. Atividades Biológicas - Monografia.
5. Antioxidante - Monografia. 6. Alga Marinha - Monografia. I.
Rocha, Hugo Alexandre de Oliveira. II. Universidade Federal do
Rio Grande do Norte. III. Título.

DN/UF/RSCR

CDD 547 979 8

Elaborado por KATIA REJANE DA SILVA - CRB-15/351

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que ajudaram durante todo o caminho da graduação, a minha família, amigos e professores.

Em especial agradeço aos meus pais por me dar a melhor educação que puderam, aos amigos por estarem ao meu lado durante toda essa graduação, especialmente a Joyce, minha companheira por praticamente metade do curso que me ensinou e me aturou, ao meu orientador Hugo, ao qual considero um pai na ciência que abriu novos caminhos e oportunidades e que tanto me ensinou desde o segundo ano da faculdade e que teve a paciência para responder tantas perguntas e aturar tantas loucuras no laboratório com experimentos somente para ver se os mesmos dariam certo.

RESUMO

Atualmente, há muito interesse em compostos biológicos ativos derivados de recursos naturais, principalmente quando se trata de compostos que possam atuar em diversos alvos moleculares de maneira eficiente, e, portanto, envolvidos em diversas doenças. A importância das algas marinhas como fontes de ingredientes funcionais foi bem reconhecida devido aos seus valiosos efeitos benéficos para a saúde. Deste modo, o isolamento e a investigação de novas moléculas com atividades biológicas de origem de algas marinhas têm atraído grande atenção. Dentre os diversos compostos as xantofilas são uma excelente escolha para a produção desses compostos.

Xantofilas são um grande grupo de carotenoides, pigmentos fotossintéticos localizados próximos aos cloroplastos. Os carotenoides são hidrocarbonetos com capacidade de absorver luz ultravioleta, violeta e azul e transmitir elétrons para clorofila. Já as xantofilas apresentam a estrutura molecular semelhante aos carotenos, porém com a presença de átomos de oxigênio em sua composição. Alguns exemplos de xantofilas são: a Zeaxantina, a Cantaxantina, a Espiriloxantina, a Torularodina, a Violaxantina, a Astaxantina e a Fucoxantina. Estes dois últimos serão apresentados neste trabalho por se mostrarem moléculas promissoras, nos mais recentes estudos, em modelos *in vitro* e *in vivo* com diversas atividades biológicas. A fucoxantina é caracterizada por um baixo peso molecular, ser quimicamente ativa e por ser facilmente oxidada e possuir diversas atividades biológicas, como: inibir a proliferação de uma variedade de células neoplásicas, promover a perda de peso em modelos animais, atuar como um agente antioxidante e anti-inflamatório, interagir com a flora intestinal, prevenir a formação de fibrose em órgãos, proteger o sistema nervoso e exercer uma infinidade de outros efeitos benéficos. A astaxantina é bem semelhante a fucoxantina, protegendo o organismo contra múltiplas doenças, com excelente segurança e tolerabilidade, já sendo utilizada como suplemento nutricional e possuindo atividades antioxidantes, antineoplásica, prevenção de diabetes, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, além de modular a imunidade.

Dito isto, este trabalho objetivou realizar um levantamento bibliográfico utilizando bases de dados científicas no intuito de abordar as atividades

biológicas dessas duas moléculas citadas, a fim de esclarecer limitações e perspectivas em novas formulações e usos destas xantofilas.

Palavras-chaves: Xantofila; Fucoxantina; Astaxantina; Atividades Biológicas; Antioxidante; Alga Marinha.

ABSTRACT

Currently, there is much interest in active biological compounds derived from natural resources, especially when it comes to compounds that act on several molecular targets in an efficient manner, and therefore affected in several diseases. The importance of seaweed as a source of present ingredients has been well recognized due to its valuable beneficial health effects. Thus, the isolation and investigation of new molecules with biological activities of marine algae origin have attracted great attention. Among the various compounds, xanthophylls are an excellent choice for the production of compounds.

Xanthophylls are a large group of carotenoids, photosynthetic pigments desired by chloroplasts. Carotenoids are hydrocarbons capable of absorbing ultraviolet, violet and blue light and carrying electrons for chlorophyll. Xanthophylls, on the other hand, have a molecular structure similar to carotenes, but with a presence of oxygen atoms in their composition, and for this reason, they are called oxycarotenoids. Some examples of xanthophylls are: zeaxanthin, canthaxanthin, spiriloxanthin, torularodine, violaxanthin, astaxanthin and fucoxanthin. These last two, will be the matter of this study. Fucoxanthin is characterized by a low molecular weight, is chemically active and is easily oxidized and has several biological activities, such as: inhibiting the proliferation of a variety of neoplastic cells, promoting weight loss in animal models, acting as an antioxidant agent and anti-inflammatory, interact with the intestinal flora, prevent the formation of fibrosis in organs, protect the nervous system and exert a multitude of other beneficial effects. Astaxanthin is similar to fucoxanthin, protecting the body against multiple diseases, with excellent safety and tolerability, already being used as a nutritional supplement and having antioxidant, antineoplastic activities, diabetes prevention, cardiovascular and neurodegenerative diseases, in addition to modulating immunity.

That said, this work aimed to carry out a bibliographic survey using scientific databases in order to address the biological activities of these two molecules mentioned, in order to clarify limitations and prospects in new formulations and uses of these xanthophylls.

Key-words: Xanthophyll, Fucoxanthin; Astaxanthin; Biological Activities; Antioxidant; Seaweed.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Molécula de Isopreno. Base estrutural para formação dos terpenos e terpenóides. Fonte: Autoria própria.	15
Figura 2: Estruturas 2D de algumas das xantofilas. Pode se observar a semelhança da estrutura dentre os componentes do grupo, sendo a) Zeaxantina; b) Cantaxantina; c) Espiriloxantina; d) Torularodina; e) Violaxantina; f) Astaxantina; g) Fucoxantina. Fonte: Autoria Própria.....	20
Figura 3: Estruturas de diferentes iononas: a) α -ionona, b) β -ionona e c) γ -ionona. Iononas são compostos aromáticos que pertencem a um grupo conhecido como cetonas de rosa e podem ser obtidos a partir da degradação de carotenoides. Fonte: Autoria Própria.....	21
Figura 4: Isômeros da astaxantina. Adaptado de NGUYEN, K. D., 2013.....	22
Figura 5: Estruturas 2D das moléculas de Fucoxantina(a), Neoxantina(b), Dincoxantina(c) e Peridinina(d). Fonte: Autoria própria.	25
Figura 6: Estrutura de dois carotenoides vegetais. a) β -Caroteno e b) Luteína. Fonte: Autoria própria.....	27
Figura 7: Vias primárias de biossíntese de astaxantina em <i>Haematococcus pluvialis</i> (via metabólica 1) e <i>Chlorella zofingiensis</i> (via metabólica 2). Siglas - BKT: cetolase de β -carotenóide e CrtR-b: β -carotenóide hidroxilase. Adaptado de HAN; LI; HU, 2013....	34
Figura 8: Vias sintéticas para a obtenção de astaxantina. (a) Reação de Wittig (b) Hidroxilação da cantaxantina (c) Oxidação da zeaxantina. Adaptado de DEPRÁ; DOS SANTOS; JACOB-LOPES, 2020).....	35
Figura 9: Vias metabólicas propostas para a síntese da Fucoxantina em algas marrons. Adaptado de MIKAMI; HOSOKAWA, 2013. Legenda: As caixas coloridas delimitam a síntese nos três grandes grupos de macroalgas marinhas: verdes, vermelhas e marrons, respectivamente. No canto inferior direito é demonstrada o principal ponto de incerteza sobre a biossíntese da FXT, tendo duas principais hipóteses propostas. A cor que se sobrepõe ao nome de cada carotenóide corresponde a sua cor visível. O símbolo * indica enzimas não identificadas em algas marinhas.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos Terpenos e Terpenóides. Fonte: Autoria própria.....	16
Tabela 2: Alguns carotenoides naturais, coloração e fontes.	17
Tabela 3: Atividades Biológicas da Astaxantina. Fonte: Autoria Própria.	39
Tabela 4: Atividades biológicas atribuídas a fucoxantina. Fonte: Autoria própria.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>2D</i>	Bidimensional
<i>AMP</i>	Adenosina monofosfato
<i>AST</i>	Astaxantina
<i>BKT</i>	Cetolase de β -carotenóide
<i>(N°) C</i>	Número de carbonos
<i>cAMP</i>	AMP cíclico
<i>cGMP</i>	GMP cíclico
<i>CrtR-b</i>	β -carotenóide hidroxilase
<i>DDA</i>	Astaxantina dissucinato dissódica
<i>DNA</i>	Ácido Desoxirribonucleico
<i>DPPH</i>	2,2-difenil-1-picril-hidrazil
<i>EROs</i>	Espécies reativas de Oxigênio
<i>FXT</i>	Fucoxantina
<i>GMP</i>	Guanosina monofosfato
<i>IL-1β</i>	Interleucina 1 β
<i>IL-6</i>	Interleucina 6
<i>LC3</i>	Proteínas associadas a microtúbulos 1A / 1B de cadeia leve 3B
<i>LCYE</i>	Gene da licopeno α -ciclase
<i>LPS</i>	Lipopolissacarídeo
<i>NO</i>	Oxido Nítrico
<i>NWKR</i>	ratos normotensos Wistar Kyoto
<i>SHR</i>	ratos hipertensos
<i>SNC</i>	Sistemas não celulares
<i>SPSHR</i>	ratos hipertensos propensos a derrame
<i>TBNAT</i>	Arilamina-N-acetiltransferase
<i>TEM</i>	β -lactamase classe A
<i>TNF-α</i>	Fatores de Necrose Tumoral α
<i>UCP1</i>	Proteína desacopladora 1
<i>UDP</i>	Difosfato de uridina
<i>UGM</i>	UDP-galactopiranosose mutase
<i>UV-A</i>	Raio ultravioleta A
<i>UV-B</i>	Raio ultravioleta B

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	14
1.1	LIPÍDEOS.....	14
1.2	TERPENÓIDES	14
1.3	CAROTENOIDES	16
1.3.1	Definição	16
1.3.2	Carotenos	18
1.4	XANTOFILAS	19
1.4.1	Astaxantina.....	20
1.4.2	Fucoxantina	24
1.5	USOS COMERCIAIS.....	27
2.	OBJETIVOS	29
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	29
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	30
3.2	OBTENÇÃO DE DADOS.....	30
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	32
4.1	ASTAXANTINA.....	32
4.1.1	Fontes Naturais da AST	32
4.1.2	Síntese Industrial da AST.....	34
4.1.3	Biodisponibilidade da AST	36
4.1.4	Toxicidade da AST	37
4.1.5	Atividades Biológicas da AST	37
4.2	FUCOXANTINA.....	46
4.2.1	Fontes Naturais da FXT.....	46
4.2.2	Biodisponibilidade da FXT	49
4.2.3	Toxicidade da FXT	49
4.2.4	Atividades Biológicas da FXT	50
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
6.	REFERÊNCIAS	56

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, há muito interesse em compostos biológicos ativos derivados de recursos naturais, principalmente quando se trata de compostos que possam atuar em diversos alvos moleculares de maneira eficiente, e, portanto, envolvidos em diversas doenças. A importância das algas marinhas como fontes de ingredientes funcionais foi bem reconhecida devido aos seus valiosos efeitos benéficos para a saúde. Deste modo, o isolamento e a investigação de novas moléculas com atividades biológicas de origem de algas marinhas têm atraído grande atenção. Dentre os diversos compostos as xantofilas, compostos lipídicos com diversas atividades, sendo uma excelente escolha para a produção desses compostos.

1.1 LIPÍDEOS

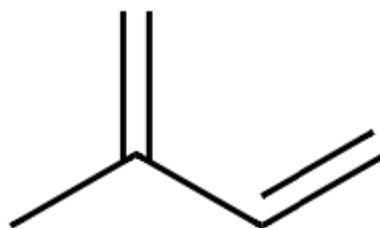
São compostos com baixa solubilidade em água, estruturalmente divididos em aqueles com ácidos graxos, como: ceras, glicerídeos, fosfolipídios e esfingolipídios, ou sem ácidos graxos, como: esteroides e terpenóides (THOMPSON, 2020).

1.2 TERPENÓIDES

A definição de terpenos e terpenóides, quando procurada na rede mundial (Internet), se torna algo que traz confusões. Inclusive é possível achar fontes afirmando que estes dois termos são sinônimos. O que parece indicar que em algum momento esse engano foi descrito em algum texto que foi então perpetuado por diversas outras fontes. Contudo, quando se acessa livros textos, como de química orgânica, fitoquímica ou de bioquímica, se encontra uma coerência nas definições desses dois termos. Assim, aqui neste texto, utilizar-se-á a definição encontrada nesses livros.

Terpenos são hidrocarbonetos cuja fórmula química geral é $[(C_5H_8)_n]$. Contudo, alguns autores não consideram a molécula de isopreno (C_5H_8 – Figura

1) como sendo um terpeno, e que estes seriam formados da junção de duas ou mais moléculas de isoprenos (ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA, 2018).



Isopreno

Figura 1: Molécula de Isopreno. Base estrutural para formação dos terpenos e terpenóides. Fonte: Autoria própria.

Os terpenóides, por sua vez, são derivados dos terpenos que tem como característica principal a introdução de grupos oxigenados, como hidroxilas, cabonilas, carboxilas (GOLD, 2008).

Os terpenos e terpenóides são comuns na natureza e são tidos como derivados do ácido mevalônico. Porém, descobriu-se que, em alguns organismos (plantas, musgos, líquens e algas), certos representantes desse grupo de moléculas são, na verdade, derivados de uma molécula que surge da ligação de partes do piruvato e gliceraldeído-3P, ou seja, o metileritritol fosfato. O que faz que não seja correto dizer que terpenos e seus derivados são oriundos do isopreno.

Além disso, descobriu-se que plantas podem usar tanto o metileritritol fosfato quanto o ácido mevalônico, para sintetizar terpenos, enquanto os mamíferos só usam a via do ácido mevalônico. Todavia, nos dois casos, nas plantas, essas vias metabólicas irão originar tanto o pirofosfato de isopentenila, como pirofosfato de dimetilalila (C. M. O. SIMÕES, E. P. SCHENKEL, G. GOSMANN, J. C. P. MELLO, L. A. MENTZ, 2001). Estes dois compostos de 5 carbonos são os percussores imediatos dos terpenos.

Os terpenos e derivados podem ser constituídos de 10 carbonos ou mais, como por exemplo, 40 carbonos. Todavia, a divisão das estruturas químicas dessas moléculas em unidades de isopreno (C5) é muito útil e se utiliza com bastante frequência por ser bastante didática (Tabela 1). Além disso, pode-se

dizer que essas moléculas constituem uma grande classe compostos naturais, muitos deles incluídos no grupo das moléculas conhecidas como metabólitos secundários ou intermediários (PERVEEN, 2018).

Tabela 1: Classificação dos Terpenos e Terpenóides. Fonte: Autoria própria.

Moléculas de Isopreno	Número de carbonos	Nomenclatura	Exemplos
1	5C	Hemiterpeno	Piretrina
2	10C	Terpeno	Mentol
3	15C	Sesquiterpeno	Levomenol
4	20C	Diterpeno	Paclitaxel
6	30C	Triterpeno	Fitoesteróides
8	40C	Tetraterpeno	Carotenoides

Como visto na Tabela 1, os carotenoides também são terpenos. Abaixo tece-se mais comentários sobre estas moléculas, pois elas são alvo desse estudo.

1.3 CAROTENOIDES

1.3.1 Definição

Os carotenoides são substâncias químicas tetraterpênicas que podem ser imaginados como dois diterpenos unidos pelas suas caudas, enquanto a “cabeça” dessas moléculas (geralmente, anéis de 6 elementos) fica livre. Todavia, essa regra tem várias exceções, pois os carotenoides formam um grupo de pigmentos naturais (amarelo, laranja ou vermelho) com aproximadamente 700 representantes (J. D. FONTANA, S. V. MENDES, D. S. PERSIKE, L. F. PERACETTA, 2000), à exceção dos carotenoides fitoeno e fitoflueno que são incolores (SIES; STAHL, 2004).

A ocorrência de carotenoides na natureza é abrangente, podendo ser encontrados em vários seres vivos, desde microrganismos até animais. Algumas espécies de bactérias, fungos, algas e plantas traqueófitas são capazes de

sintetizar estes pigmentos (J. D. FONTANA, S. V. MENDES, D. S. PERSIKE, L. F. PERACETTA, 2000). Em animais, como crustáceos (camarão, lagosta, siri), aves (flamingo e guará) e peixes (truta e salmão), esses pigmentos são acumulados no organismo por meio da alimentação (VALDUGA *et al.*, 2009).

Na Tabela 2, foram compilados alguns exemplos de fontes produtoras, principais carotenoides produzidos e respectiva coloração.

Tabela 2: Alguns carotenoides naturais, coloração e fontes.

Carotenoide	Coloração	Fonte (exemplos)
Luteína	Amarela	<i>Chlorella sorokiniana</i> (microalga) <i>Cucurbita moschata</i> (jerimum)
Zeaxantina	Amarela a laranja	<i>Dunaliella salina</i> (microalga) <i>Zea mays</i> (milho)
β -caroteno	Laranja	<i>Rhodotorula rubra</i> (levedura) <i>Malpighia glabra</i> (acerola) <i>Daucus carota</i> (cenoura)
Bixina	Laranja	<i>Bixa orellana</i> (urucum)
Cantaxantina	Laranja a vermelha	<i>Haematococcus pluvialis</i> (microalga) <i>Rhodococcus maris</i> (bactéria)
Astaxantina	Vermelha	<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i> (levedura) <i>Chlorella zofingiensis</i> (microalga)

Adaptado de (MESQUITA; TEIXEIRA; SERVULO, 2017).

Em plantas, a biossíntese de carotenoides, assim como de outros terpenos, segue a via do metileritritol fosfato (EISENREICH *et al.*, 2004) que após reações sucessivas, sintetizam o isopentenil pirofosfato e o dimetilalil difosfato (GHARIBZAHEDI; RAZAVI; MOUSAVI, 2013). A condensação desses dois isoprenos, resulta na formação da molécula de geranyl difosfato (C10) que após duas reações de condensação com duas moléculas de isopentenil pirofosfato, tem-se a molécula geranyl difosfato (GHARIBZAHEDI; RAZAVI; MOUSAVI, 2013). Esta é precursora da molécula de fitoeno (C40), primeiro

carotenoide formado, por meio da condensação de duas moléculas de dimetilalil difosfato (NISAR *et al.*, 2015).

As reações de ciclização, substituição, eliminação, adição e rearranjos na molécula de fitoeno possibilitam a formação de diferentes estruturas moleculares de carotenoides (BRITTON G., LIAAEN-JENSEN S., 1995). Ademais, as modificações na cadeia poliênica dão origem a carotenoides acíclicos (como a molécula de licopeno), monocíclicos (γ -caroteno) ou bicíclicos (como as moléculas de α - e β -caroteno) (RODRIGUEZ-AMAYA; KIMURA; AMAYA-FARFAN, 2008).

Além de moléculas com 40 átomos de carbono, é possível encontrar carotenoides com cadeias carbônicas maiores ou menores. A ocorrência de carotenoides com 45 ou 50 átomos de carbono se deve à adição de uma ou duas moléculas de isopreno ao esqueleto hidrocarbônico, como é o caso do carotenoide decaprenoxantina. Carotenoides com número de átomos de carbono inferior a 40 são divididos em apocarotenoides e norcarotenoides. O primeiro grupo é gerado a partir de perdas de átomos de carbono nos terminais da cadeia hidrocarbônica, enquanto os norcarotenoides resultam de alterações no interior da cadeia (BRITTON G., LIAAEN-JENSEN S., 1995). A bixina é um exemplo de apocarotenóide composto por 25 átomos de carbono em sua estrutura molecular.

Existem, basicamente, duas classes de carotenoides: carotenos e xantofilas. A primeira classe caracteriza-se pela presença de uma cadeia hidrocarbônica linear ou ciclizada em um ou nos dois terminais da molécula. Já as xantofilas compreendem os derivados oxigenados dos carotenos (JIN *et al.*, 2003).

1.3.2 Carotenos

São substâncias de origem geralmente vegetal e fungos, nomeadas por caracteres do alfabeto grego: alfa-caroteno e beta-caroteno (gama-, delta-, épsilon- e zeta-caroteno, também existem, porém em menor quantidade) e, por serem hidrocarbonetos, são solúveis em lipídeos e insolúveis em água. Podem ser sintetizados também por alguns pulgões e ácaros que adquiriram de fungos,

por transferência genética horizontal, os genes responsáveis pela síntese dessas moléculas (ALTINCICEK; KOVACS; GERARDO, 2012).

Os carotenos são pigmentos fotossintéticos de grande importância devido a sua capacidade de absorver a luz ultravioleta, violeta e azul e espalhar a luz laranja ou vermelha e a luz amarela em menor concentração. Eles contribuem para a fotossíntese, transmitindo a energia luminosa, que absorvem, para a clorofila. Além de proteger os tecidos das plantas, ajudando a absorver a energia do oxigênio singlete, uma espécie reativa de oxigênio (EROs), formada durante a fotossíntese, ao transferir a excitação eletrônica para a sua cadeia de elétrons no sistema polieno (BONET *et al.*, 2016).

Sua cadeia polieno ou Sistema Polieno, um longo sistema de ligação dupla conjugada que forma a “espinha dorsal” da molécula, influencia suas propriedades químicas, físicas e bioquímicas (possibilita a estrutura molecular única dos carotenoides e sua característica de absorção de luz). Esta cadeia pode apresentar grupos terminais cíclicos, que apresentam substituintes contendo oxigênio. O sistema conjugado é rico em elétrons, estes são responsáveis pela atividade antioxidante dos carotenoides: tanto na absorção da energia do oxigênio singlete, quanto de outras espécies reativas, para interromper as reações em cadeia onde eles estão envolvidos (MCNULTY *et al.*, 2007; RODRÍGUEZ-BERNALDO DE QUIRÓS; COSTA, 2006; SIKORA *et al.*, 2008).

1.4 XANTOFILAS

No grande grupo de carotenoides, tem-se as xantofilas, que possuem estrutura molecular semelhante aos carotenos, mas contêm átomos de oxigênio em sua composição e pelo menos uma função hidroxil, ceto, epóxi, metoxil ou carboxil (RODRÍGUEZ-BERNALDO DE QUIRÓS; COSTA, 2006). Este grupo também pode ser chamado de oxicarotenoides, e podem conter oxigênio seja como: grupo hidroxila e/ou como pares de átomos de hidrogênio que são substituídos por átomos de oxigênio atuando como uma ponte epóxido. Por essa razão, são mais polares do que os carotenos, permitindo-os serem separados em muitos tipos de cromatografia.

Como exemplos de xantofilas tem-se a zeaxantina (Figura 2a), a cantaxantina (Figura 2b), a espiriloxantina (Figura 2c), a torularodina (Figura 2d), a violaxantina (Figura 2e), a astaxantina (Figura 2f) e a fucoxantina (Figura 2g). Estes dois últimos serão apresentados com maiores detalhes abaixo.

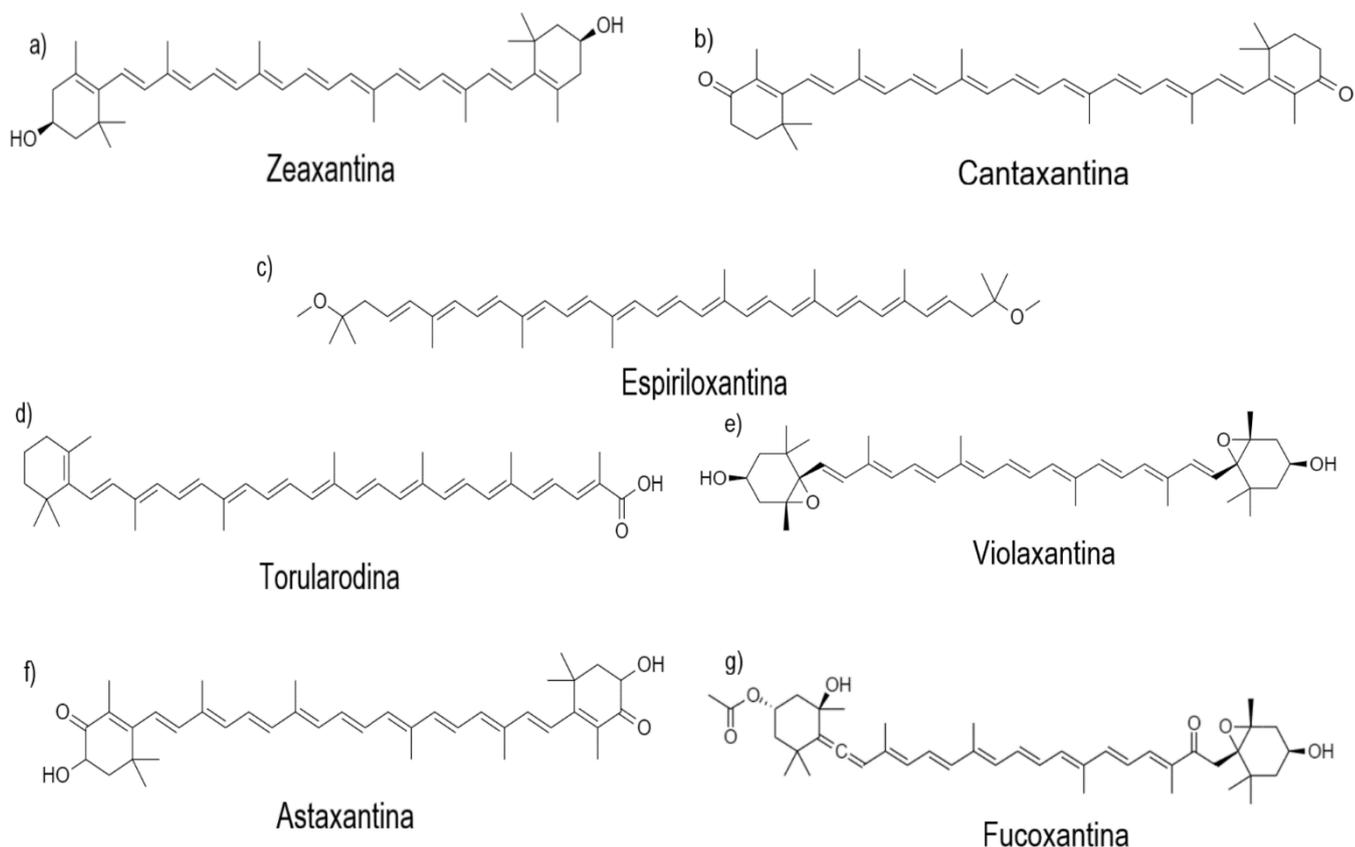


Figura 2: Estruturas 2D de algumas das xantofilas. Pode se observar a semelhança da estrutura dentre os componentes do grupo, sendo a) Zeaxantina; b) Cantaxantina; c) Espiriloxantina; d) Torularodina; e) Violaxantina; f) Astaxantina; g) Fucoxantina. Fonte: Autoria Própria.

1.4.1 Astaxantina

1.4.1.1 Definição e Estrutura da AST

A astaxantina (Figura 2f) (AST) faz parte do grupo dos carotenoides, mais especificamente do subgrupo das xantofilas, e apresenta um grupamento funcional ceto, sendo considerada um cetocarotenoide (CHOI, *S. et al.*, 2005; MARGALITH, 1999). A AST é sintetizada a partir do β -caroteno, pela 3-hidroxiilação e 4-cetolação em ambos os grupos terminais do anel ionona (ZHU,

C. *et al.*, 2009). Estes anéis (Figura 3) são liberados com a degradação de carotenoides. A presença de grupos hidroxila e carbonila fazem da AST mais solúvel em água, bem como, um composto com maior potencial antioxidante que o licopeno, carotenoide muito conhecido por possuir essa atividade (HUSSEIN *et al.*, 2006; LIU, X.; OSAWA, 2007).

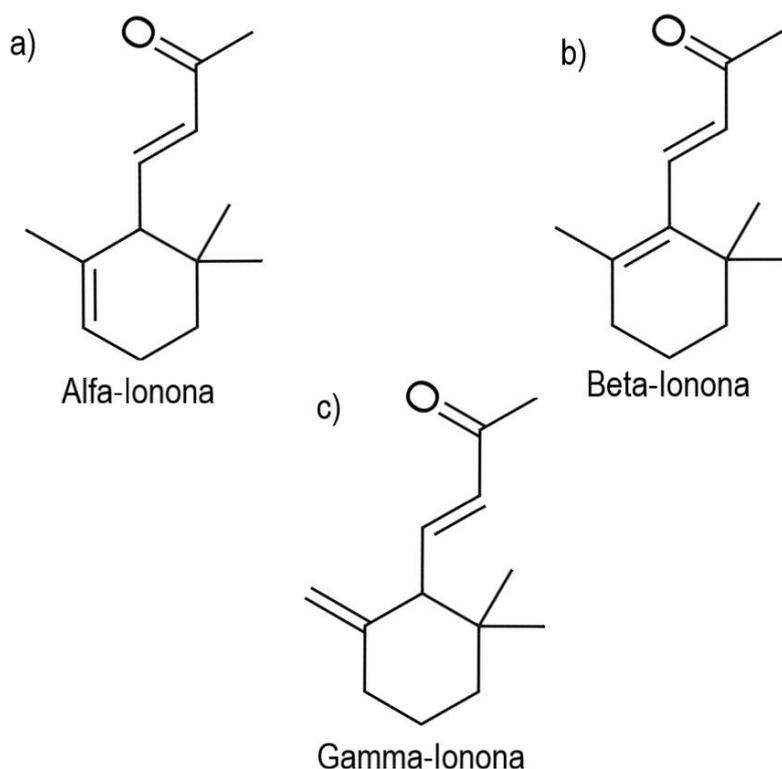


Figura 3: Estruturas de diferentes iononas: **a)** α -ionona, **b)** β -ionona e **c)** γ -ionona. Iononas são compostos aromáticos que pertencem a um grupo conhecido como cetonas de rosa e podem ser obtidos a partir da degradação de carotenoides. Fonte: Autoria Própria.

AST pode apresentar três isômeros: dois enantiômeros (3R, 3'R e 3S, 3'S) e uma forma meso (3R, 3'S) (TURUJMAN *et al.*, 1997) e já foi demonstrado que, termodinamicamente, a astaxantina trans é mais estável do que seus outros isômeros cis (BRITTON, 1995). Esses três tipos de isômeros ópticos podem ser encontrados em diferentes organismos, como nos crustáceos (HIGUERA-CIAPARA; FÉLIX-VALENZUELA; GOYCOOLEA, 2006). Contudo, vale salientar, que diferentes organismos produzem AST em quantidades variadas. Com relação a sua abundância, pode-se dizer que de todos esses

isômeros, o par 3S e 3'S é o mais abundante na natureza (GREWE; MENGE; GRIEHL, 2007; WANG; ARMSTRONG; CHANG, 2008).

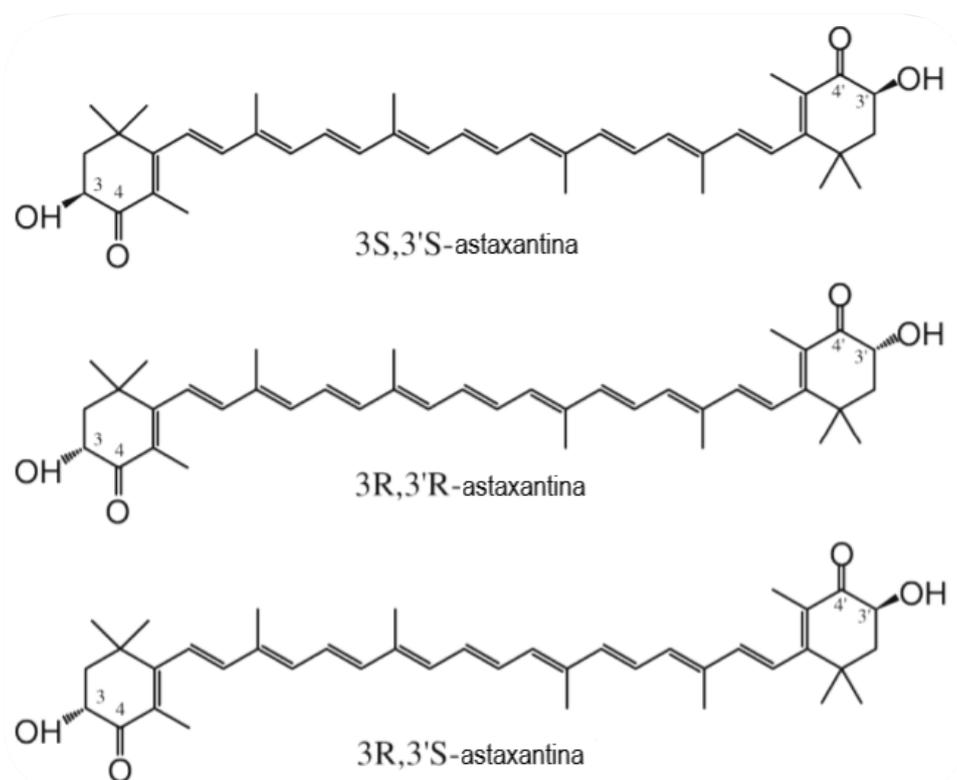


Figura 4: Isômeros da astaxantina. Adaptado de NGUYEN, K. D., 2013.

Dependendo de sua origem, a AST pode ser encontrada em associação com outros compostos. Pode ser esterificado em um ou ambos os grupos hidroxila com diferentes ácidos graxos, como palmítico, oleico, esteárico ou linoleico. Também pode ser encontrada livre, com os grupos hidroxila sem esterificação, mas isso a torna consideravelmente instável e particularmente suscetível à oxidação (HUSSEIN *et al.*, 2006). Ou então, pode formar um complexo químico com proteínas (caroteno-proteínas) ou lipoproteínas (caroteno-lipoproteínas). Vale salientar que a AST encontrada em algas é sempre esterificada (YUAN; GONG; CHEN, 1997). Outro fator importante é que a presença de produtos secundários dos isômeros, em reflexo ao naturalmente presente 3S, 3S', pode apresentar efeitos inibitórios com relação a atividade biológica da AST (YUAN; GONG; CHEN, 1997).

A AST também pode ser sintetizada em laboratórios. A AST sintética consiste em uma mistura racêmica dos dois enantiômeros e a forma meso na razão 1:2:1 para 3R,3'R, 3R,3'S e 3S,3'S, respectivamente (GREWE; MENGE; GRIEHL, 2007; TURUJMAN *et al.*, 1997; WANG; ARMSTRONG; CHANG, 2008). Além disso, a AST sintética pode estar contaminada com intermediários ou produtos secundários das reações, por outro lado, nunca é encontrada esterificada (ZHU, C. *et al.*, 2009).

1.4.1.2 Histórico da AST

Desde sua descoberta em lagostas no final da década de 30 por Kuhn, que investigava a coloração da espécie *Astacus gammarus* L.(KUHN; LEDERER, 1933; R KUHN, 1938), até os dias atuais, o conhecimento sobre a AST evoluiu através de diversos processos tecnológicos a fim de ser útil na vida cotidiana dos seres humanos. Contudo, foi somente a partir da década de 90 que pesquisas sobre esses carotenoides se intensificaram e seu uso como suplemento alimentar em animais foi aprovado (JOHNSON; AN, 1991; MIKI, 1991), bem como, avaliações de suas atividades biológicas.

Atualmente, esta molécula é extraída principalmente de *Haematococcus pluvialis*, por meio de cultivo em biorreatores e purificação usando cromatografia líquida de alta pressão. Sua pureza e estrutura é identificada por espectrometria de massas (DU *et al.*, 2016). No entanto, se obtém uma maior quantidade por meio de produção sintética. Atualmente, a AST já foi aprovada como um suplemento alimentar, corante alimentar para animais e alimentos suplementados para peixes de cativeiro (LIM *et al.*, 2018), já para humanos há uma indústria em crescimento: o mercado de nutracêuticos (suplementos nutricionais) (MCCOY, 1999), sendo a maioria desses, fabricados a partir de extratos de algas ou leveduras. Assim, a pesquisa sobre os reais benefícios do AST como suplemento dietético é relativamente recente e limitada (HIGUERA-CIAPARA; FÉLIX-VALENZUELA; GOYCOOLEA, 2006).

O consumo de astaxantina pode reduzir e prevenir vários distúrbios em humanos e animais principalmente devido a sua propriedade antioxidante (FAKHRI *et al.*, 2018). Contudo, diferente de outros carotenoides, a AST não é precursora de vitamina A (JYONOUCHI; GROSS, 1995).

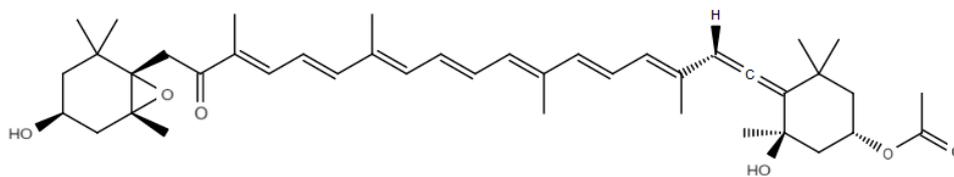
1.4.2 Fucoxantina

1.4.2.1 Definição e Estrutura da FXT

A fucoxantina (FXT - Figura 5a) é um epoxicarotenol característico de algas marrons (HASTINGS *et al.*, 2016). Como descrito anteriormente, pertence ao grupo das xantofilas, com fórmula $C_{42}H_{58}O_6$ e tem, na alga, um papel de absorver luz, principalmente nas regiões azul-verde a amarelo-verde do espectro visível, auxiliando na fotossíntese (DEVAKI; GROSSMAN, 1993; GROSSMAN; MANODORI; SNYDER, 1990). A FXT já foi descrita em macroalgas e microalgas, como: *Undaria pinnatifida*, *Laminaria japonica*, *Phaeodactylum tricornutum* e *Cylindrotheca closterium* (KIM, S. M. *et al.*, 2012).

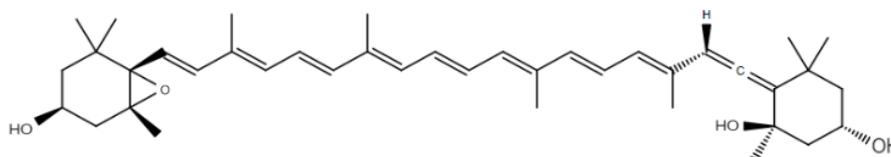
Sua estrutura foi determinada por Englert et al. em 1914 (Figura 5a). E ao observá-la percebe-se a sua semelhança com as estruturas da neoxantina (Figura 5b), dinoxantina (Figura 5c) e peridinina (Figura 5d). Entretanto, sua estrutura molecular é única, que inclui uma ligação alênica incomum (um 5,6-monoepóxido), 9 ligações duplas conjugadas (HOSOKAWA *et al.*, 2009; YAN *et al.*, 1999) e alguns grupos funcionais oxigenados, não sendo encontrada em outros carotenoides em algas marrons (DEMBITSKY; MAOKA, 2007). Contudo, esta estrutura e suas quiralidades são instáveis, sendo facilmente afetadas pelo aquecimento, exposição aérea e iluminação (ACHIR *et al.*, 2010; ZHAO *et al.*, 2014). Tais fatores já foram exaustivamente estudados, portanto, sabe-se que durante o processo de extração, purificação, armazenamento e uso da FXT, o aquecimento, a exposição ao ar e a luz devem ser evitados.

a)



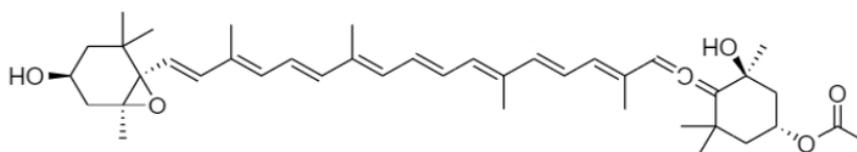
Fucoxantina

b)



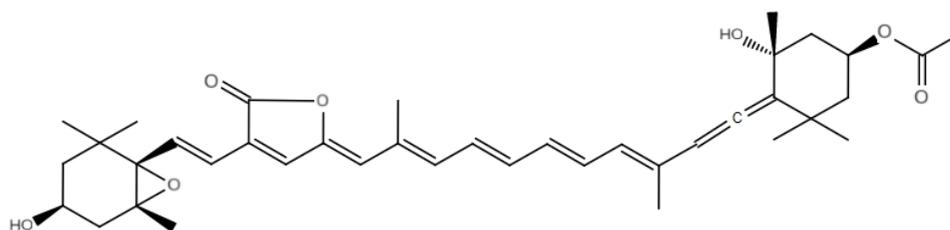
Neoxantina

c)



Dincoxantina

d)



Peridinina

Figura 5: Estruturas 2D das moléculas de Fucoxantina(a), Neoxantina(b), Dincoxantina(c) e Peridinina(d).
Fonte: Autoria própria.

A estrutura da FXT lhe confere uma alta atividade antioxidante (SANGEETHA, R. K.; BHASKAR; BASKARAN, 2009). Além disso, também foi observado atividades como: antiobesidade, antidiabetes, anti-inflamatórias, antitumoral e hepatoprotetora, melhores descritas na tabela 4 no tópico de atividades biológicas. A sua estrutura está intimamente relacionada as suas funções, portanto, correlações entre a sua estrutura e suas propriedades precisam ser bem conhecidas. Assim como a AST, a FXT possui três isômeros: um na forma trans e dois isômeros cis, sua proporção de cis isômeros aumenta com o a exposição a temperatura mais altas, inclusive, com uso de métodos de extração que ocorrem em temperaturas mais elevadas (KAWEE-AI; KUNTIYA; KIM, 2013; ZHAO *et al.*, 2014).

Alguns resultados mostram que o aquecimento causa a degradação da FXT totalmente trans entre 25 e 100 °C, na ausência de luz e ar (ZHAO *et al.*, 2014). A FXT trans parece ser a responsável pela atividade antioxidante pertencente a este carotenóide, uma vez que, quando a proporção de cis isômeros aumentam, as atividades antioxidantes da FXT diminuem (KAWEE-AI; KUNTIYA; KIM, 2013).

1.4.2.2 Histórico da FXT

A FXT foi isolada pela primeira vez das algas marinhas marrons *Fucus sp.*, *Dictyota sp.* e *Laminaria sp.* por Willstätter e Page em 1914 (WILLSTÄTTER; PAGE, 1914). Contudo foi somente em 1990 que sua estrutura completa, bem como, quiralidade, foram determinadas por Englert e colaboradores (ENGLERT; BJØRNLAND; LIAAEN-JENSEN, 1990).

A FXT é um pigmento presente nas algas pardas, diatomáceas e crisófitas, e assim como outros carotenoides, são responsáveis pelas suas respectivas colorações, juntamente a iridescência das paredes celulares, formadas por sílica ou celulose. A FXT possui uma estrutura única que distingue sua estrutura da dos carotenoides vegetais, tais como β -caroteno e luteína (Figura 6).

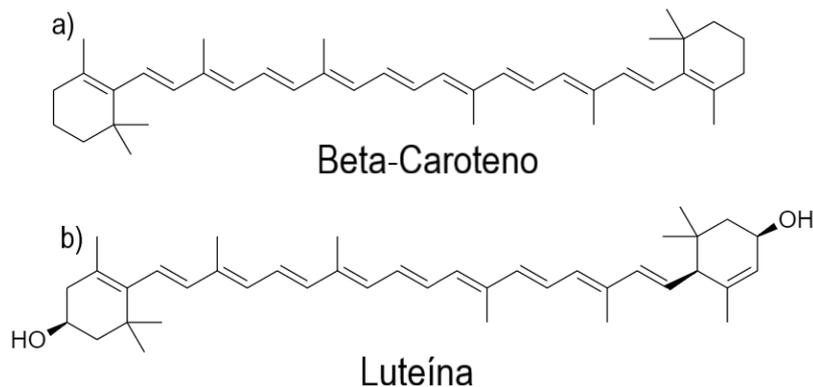


Figura 6: Estrutura de dois carotenoides vegetais. a) β -Caroteno e b) Luteína. Fonte: Autoria própria.

Recentemente, as atenções têm se voltado para esta molécula, devido aos seus benefícios à saúde, por apresentar atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antitumoral e antiobesidade (MIYASHITA *et al.*, 2011; PENG *et al.*, 2011). No entanto, em contraste com a elucidação completa dos genes da via carotenogênica em plantas verdes terrestres (BARTLEY; SCOLNIK, 1995; FARRÉ *et al.*, 2010; VISHNEVETSKY; OVADIS; VAINSTEIN, 1999), pouco se sabe sobre a via biosintética da fucoxantina, o que dificulta a produção sintética da molécula ou mesmo a produção biológica de baixo custo deste carotenóide por meio de abordagens biotecnológicas.

1.5 USOS COMERCIAIS

A AST e a FXT são comercializadas no mercado brasileiro como suplementos alimentares, encontrada principalmente em lojas de produtos naturais e entre lojas virtuais que atendam esse mercado (pesquisa realizada por meio de mecanismos de busca como Google® Shopping e Buscapé™), sendo expostas como compostos que melhoram a qualidade de vida, contudo sua pureza nunca é informada nos rótulos dos produtos, e elas são sempre provenientes de um extrato de microalga ou macroalga, logo, apresentam outras substâncias que podem apresentar reações biológicas adversas. Os preços dos produtos contendo estas xantofilas variam de R\$ 60,00 a R\$ 460,00, a depender da formulação e necessidade ou não de importação. As apresentações mais

encontradas são as cápsulas contendo aproximadamente de 5 mg da xantofila, com recomendações para uso de 1 cápsula ao dia.

Ambas, AST e FXT, já são consumidas por nichos, como esportistas amadores, e são amplamente aceitas pois, passa-se a ideia de serem produtos naturais e, que por isso, não fariam mal à saúde. Além disso, os rótulos ou as informações nas páginas que vendem esses produtos apresentam diversas atividades/propriedades/aplicabilidades atribuídas a esses compostos que não são embasadas em estudos científicos, e quando são, muitas vezes são informações oriundas de extrapolações dos resultados ou, mesmo, de interpretações ruins dos resultados.

Essa realidade traz a necessidade de dados científicos que possam compilar os dados já obtidos sobre estas xantofilas, principalmente, no enfoque de suas propriedades farmacológicas. E, que tragam à tona para a sociedade, principalmente, não científica, dos benefícios da AST e FXT, bem como, de suas limitações.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho teve como objetivo, realizar uma revisão da literatura através de bases de dados científicas sobre as moléculas de fucoxantina e astaxantina, com ênfase nas suas atividades biológicas, com o intuito de identificar potenciais usos farmacológicos e industriais em novas formulações.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conceituar Carotenoides, diferenciando seus subgrupos, com ênfase nas moléculas de fucoxantina e astaxantina;
- Fazer um levantamento histórico sobre as xantofilas estudadas;
- Comentar as principais atividades biológicas encontradas em testes *in vitro* e *in vivo*;
- Abordar as principais limitações dos estudos encontrados;
- Propor novas abordagens com base nos achados a fim de guiar novos estudos científicos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo baseou-se numa revisão de literatura científica sobre duas xantofilas de origem marinha e suas principais atividades biológicas relatadas *in vitro* e *in vivo*.

3.2 OBTENÇÃO DE DADOS

A fundamentação teórica do presente trabalho (revisão de literatura) foi baseada em artigos coletados entre os meses de dezembro de 2020 e abril de 2021, a partir de diversas bases de dados como: Science Direct, PubMed, SciELO, periódicos CAPES e Google Acadêmico, considerando materiais principalmente nas línguas portuguesa e inglesa, a partir da pesquisa eletrônica com os descritores em português: Xantofilas, Fucoxantina, Astaxantina, bem como essas associadas a: atividades biológicas, atividades farmacológicas, efeitos, aplicações e saúde humana; e suas correspondências em inglês: Xantophylls, Fucoxanthin, Astaxanthin, bem como essas associadas a: biological activities, pharmacological activities, effects, applications, human health.

O intervalo temporal da pesquisa ficou compreendido pelos anos de 1975 e 2020.

Como critério de inclusão utilizou-se a seguinte premissa:

- O artigo deveria trazer comentários sobre propriedades estruturais, físico-química, biológicas e ou farmacológicas;
- O artigo deveria trazer informações embasadas em experimentos científicos realizados sob a ótica da ética em pesquisa;

Como critério e exclusão:

- Artigos antigos que apresentassem dados que não foram posteriormente confirmados por outros autores;

- Artigos que não apresentasse dados científicos e/ou cujos experimentos realizados tivessem sido realizados sem terem seguido procedimentos adequados;

Os artigos que entraram nos critérios de inclusão foram acessados na íntegra e as principais informações foram extraídas, sendo os artigos escolhidos a partir de sua melhor adequação científica para cada tópico pertinente desta revisão. Após a leitura das referências selecionadas, as informações foram organizadas e compiladas na forma desta revisão.

Além disso, foram também utilizados como referências, informações de livros na área de bioquímica, biologia marinha e dados fornecidos pelo National Center for Biotechnology Information/National Institutes of Health (NCBI/ NIH) através do site do PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) e banco de dados específicos para carotenoides como o Carotenoids DB (<http://carotenoiddb.jp/>) para obtenção de dados sobre a estrutura e testes clínicos e pré-clínicos no mundo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Foram coletados 165 artigos, publicados no intervalo compreendido pelos anos de 1975 e 2020, dos quais foram escolhidos 46 artigos para serem utilizados como referência bibliográfica para fundamentação teórica da referida revisão. Após a leitura das referências selecionadas, as informações foram organizadas e compiladas na forma desta revisão.

4.1 ASTAXANTINA

4.1.1 Fontes Naturais da AST

As algas são a principal fonte natural de astaxantina na cadeia alimentar aquática (JOHNSON; AN, 1991; OLAIZOLA, 2000), especialmente a microalga *Haematococcus pluvialis*. Além disso, a AST está presente na maioria dos organismos aquáticos de cor vermelha (AMBATI *et al.*, 2014). Porém, isso não faz dessa alga a única fonte de obtenção da AST, esta xantofila pode ser extraída de diversos microrganismos como diferentes algas, e animais como: camarão, peixes, crustáceos e leveduras (HIGUERA-CIAPARA; FÉLIX-VALENZUELA; GOYCOOLEA, 2006). Contudo, a concentração de AST varia de espécie para espécie (YABUZAKI, 2017), como também, de indivíduo para indivíduo, pois é altamente dependente da dieta e das condições de vida do organismo. Exemplo disto é o salmão selvagem, que obtém sua AST da cadeia alimentar, enquanto o salmão de viveiro é suplementado pela alimentação. Por isso, este último apresenta uma maior quantidade de AST, e conseqüentemente, apresenta uma cor característica da sua carne, mas diferente do selvagem (DA SILVA *et al.*, 2018; TURUJMAN *et al.*, 1997).

Os achados de BJERKENG *et al.*, 2007, indicam maiores níveis de AST em salmão suplementado com *Phaffia rhodozyma* (0,26 mg/100 g) do que aqueles suplementados com AST sintética (0,20 mg/100 g).

Em outro estudo que investigou a consequência de diferentes fontes de AST na dieta do peixe calunga (*Pagrus pagrus*), foi encontrado maiores níveis de AST na pele dos peixes alimentados com *H. pluvialis* (4,89 g/100 g) ao se

comparar com aqueles suplementados com AST sintética (2,91 g/100 g). Os autores sugeriram que esta propriedade se justifica devido a esterificação presente na AST proveniente da *H. pluvialis*, o que promoveria uma maior solubilidade intestinal da mesma e facilidade de sua incorporação em micelas, enquanto a AST sintética, por não ser esterificada, não possuiria essa facilidade (TEJERA *et al.*, 2007).

Como dito anteriormente, a microalga *H. pluvialis* é atualmente a principal fonte industrial para a produção natural de AST (OLAIZOLA, 2000). Mais de 40 g do carotenóide podem ser obtidos a partir de 1 kg de biomassa seca dessa alga (MARGALITH, 1999). O rico conteúdo de AST de microalgas é produzido em condições de estresse, incluindo deficiência de nitrogênio, alta salinidade e alta temperatura (COLLINS *et al.*, 2011).

H. pluvialis, juntamente com a *Chlorella zofingiensis*, tiveram suas vias metabólicas elucidadas (Figura 7) e são alvos de inúmeras pesquisas, com foco no crescimento e aumento de sua produção de AST (CHOI, Y. E.; YUN; PARK, 2002; HATA *et al.*, 2001; OROSA *et al.*, 2001).

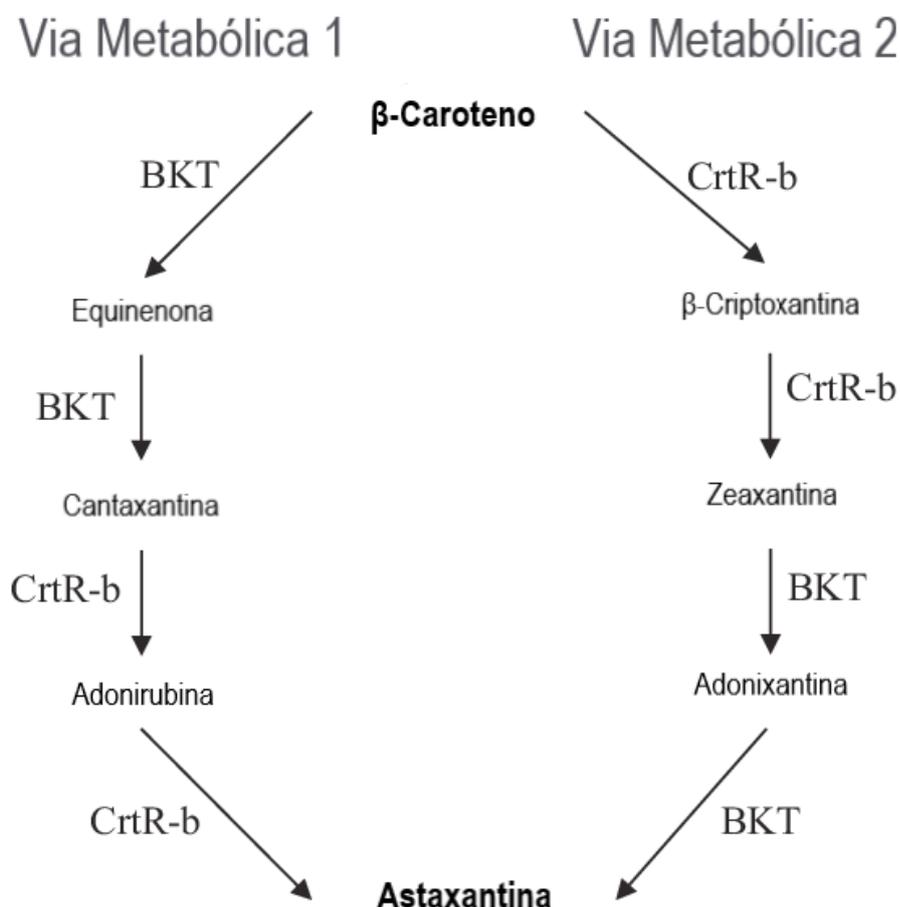


Figura 7: Vias primárias de biossíntese de astaxantina em *Haematococcus pluvialis* (via metabólica 1) e *Chlorella zofingiensis* (via metabólica 2). Siglas - BKT: cetolase de β -carotenóide e CrtR-b: β -carotenóide hidroxilase. Adaptado de HAN; LI; HU, 2013.

A demanda por AST natural é impulsionada pelas pesquisas que indicam a promoção da saúde humana, assim como mais pesquisas sobre novos usos da AST (YAMASHITA, 2013).

4.1.2 Síntese Industrial da AST

Atualmente, a indústria de síntese dispõe de várias estratégias desenvolvidas, contudo, a mais antiga ainda é amplamente utilizada. A estratégia em questão envolve a reação de Wittig, onde dois sais de fosfônio com 15 carbonos reagem com um dialdeído com 10 carbonos (Figura 8a) (WIDMER *et al.*, 1981). Outros métodos incluem a hidroxilação da cantaxantina (Figura 8b) (KURT BERNHARD, ROBERT KARL MULLER) e a isomerização de uma luteína para zeaxantina e, em seguida, oxidação para astaxantina (Figura 8c) (GEORGE C. SCHLOEMER).

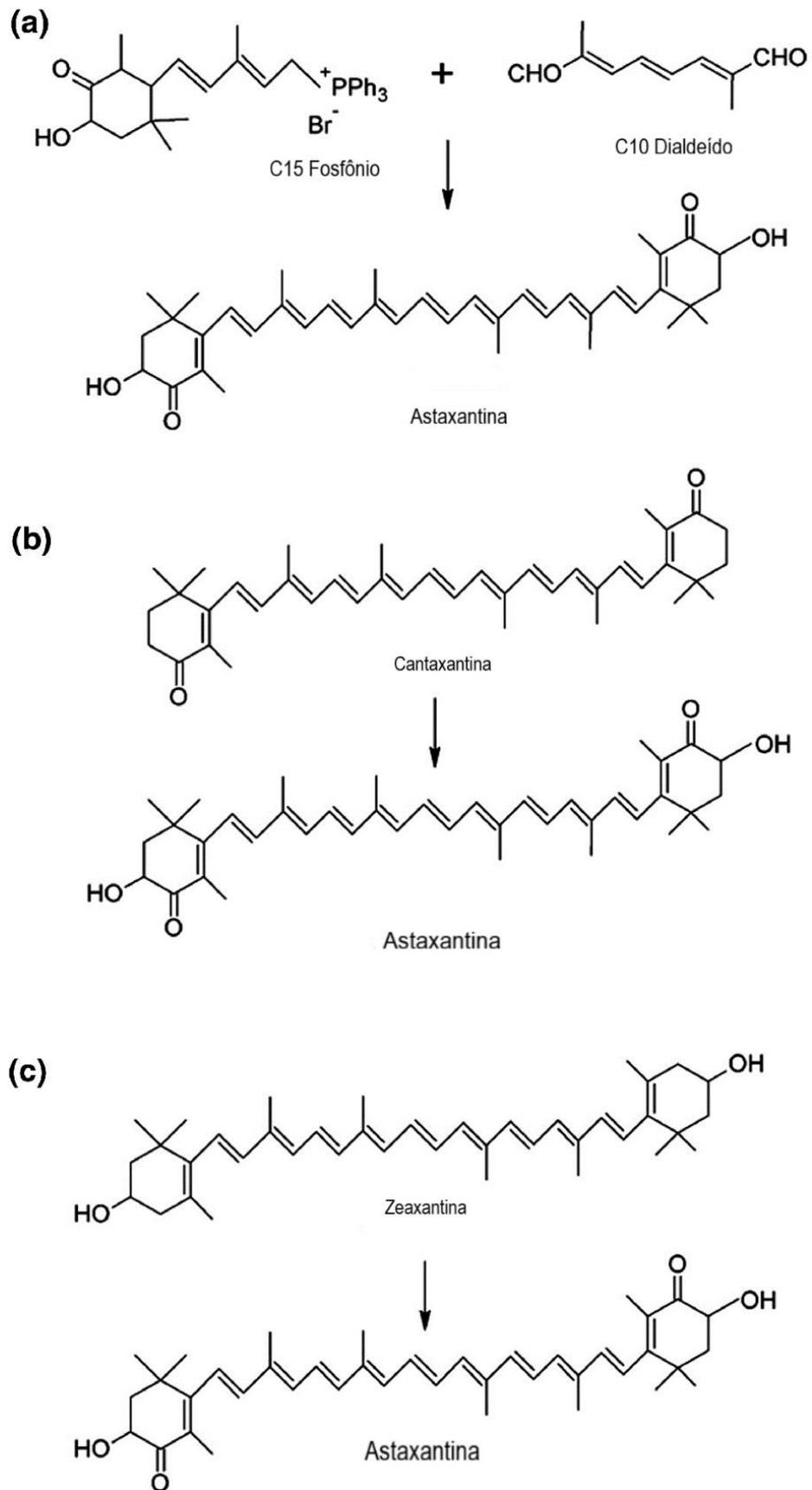


Figura 8: Vias sintéticas para a obtenção de astaxantina. (a) Reação de Wittig (b) Hidroxilação da cantaxantina (c) Oxidação da zeaxantina. Adaptado de DEPRÁ; DOS SANTOS; JACOB-LOPES, 2020).

4.1.3 Biodisponibilidade da AST

De vários carotenoides de ocorrência natural, a astaxantina é considerada um dos melhores carotenoides, sendo capaz de proteger células, lipídios e lipoproteínas de membrana contra o dano oxidativo (AMBATI *et al.*, 2014). Os estudos com humanos são animadores, mas, ainda são escassos.

A AST é um composto solúvel em gordura, com absorção aumentada quando consumido com óleos dietéticos. Compostos lipofílicos são geralmente transformados metabolicamente antes de serem excretados. De forma geral, os carotenoides são absorvidos pelo corpo como os lipídios e transportados pelo sistema linfático para o fígado. A absorção dos carotenoides é dependente dos componentes dietéticos que os acompanham, a AST e seus metabólitos foram detectados em vários tecidos de ratos (PAGE; DAVIES, 2002). Por exemplos, dietas ricas em gorduras podem aumentar a absorção de carotenoides, enquanto uma dieta baixa em gorduras a reduz. A AST se mistura com o ácido biliar após a ingestão e forma micelas no intestino, sendo absorvidas pelas células da mucosa, que por sua vez a incorpora nos quilomícrons, sendo então liberados na linfa e digeridos pela lipoproteína lipase. Os quilomícrons remanescentes são rapidamente removidos pelo fígado e outros tecidos (OLSON, 1994).

A biodisponibilidade e as propriedades antioxidantes da AST foram aumentadas no plasma e no fígado de ratos após a administração de biomassa de *Haematococcus* dispersa em azeite de oliva (RANGA RAO *et al.*, 2010, 2013; RAO, AMBATI RANGA *et al.*, 2013). Já a sua biodisponibilidade no plasma humano foi confirmada com a administração de dose única de 100 mg de astaxantina (ØSTERLIE, 2000) e seu acúmulo em humanos foi encontrado após a administração de biomassa de *Haematococcus* (OKADA; ISHIKURA; MAOKA, 2009). Também em humanos, sua biodisponibilidade foi aumentada por formulações à base de lipídios, principalmente grandes quantidades de carotenos solubilizados na matriz alimentar que podem aumentam a sua biodisponibilidade (OLSON, 1994).

4.1.4 Toxicidade da AST

Primeiramente, devido a AST ser uma exceção à regra dos precursores de vitamina A e não ser convertida pelo corpo humano, ela não é tóxica quando administrada por via oral para fins de hipervitaminose A (BRENDLER; WILLIAMSON, 2019).

Uma avaliação clínica preliminar da toxicidade e eficácia de um extrato de *H. pluvialis* realizado em humanos entre 20 e 60 anos, examinou a administração de doses que continham 4, 8 ou 20 mg de AST diariamente por 4 semanas. Estes autores verificaram a pressão arterial e outros parâmetros antes e após 4 semanas de suplementação. O único parâmetro díspar observado foi a diminuição significativa da pressão arterial sistólica e da glicemia em jejum dos indivíduos que ingeriram 4 mg de AST. Efeitos adversos ou alterações nos parâmetros bioquímicos dos outros grupos suplementados não foram observadas ou relatadas (SATOHI *et al.*, 2009).

Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 8 semanas projetado para determinar a segurança da astaxantina de *H. pluvialis*, demonstrou que humanos adultos saudáveis podem consumir, com segurança, 6 mg de astaxantina por dia, durante esse período (SPILLER; DEWELL, 2003).

Por fim, em ratos, uma dose aproximada de 500 mg de astaxantina/kg/dia obtida de uma biomassa de *H. pluvialis* rica em AST, foi usada com o intuito de se avaliar os possíveis efeitos colaterais da alta ingestão da xantofila estudada. Contudo, não foram constatados efeitos adversos nos parâmetros sanguíneos ou bioquímicos dos participantes, como albumina, globulina, creatinina, fosfatase alcalina, alanina e aspartato aminotransferase (STEWART *et al.*, 2008).

4.1.5 Atividades Biológicas da AST

A AST possui aplicações promissoras para a saúde e nutrição humana (HUSSEIN *et al.*, 2006). Há vários estudos associando uma maior ingestão de carotenoides, com uma menor incidência de doenças devido as: atividade

antioxidante, atividade antitumoral, atividade anti-inflamatória, atividade imunomoduladora, benefícios cosméticos, hepatoprotetora, neuroprotetora, cardioprotetora, antidiabética e até no controle da obesidade (FAKHRI *et al.*, 2018; TOMINAGA *et al.*, 2012) como elucida a Tabela 3.

Devido a presença de grupos oxigenados em seus anéis terminais, a maioria das xantofilas não possui os requisitos estruturais para exercer a função de precursor de vitamina A como o β -caroteno ou outros carotenoides que possuem um grupo final β -retinilideno ou 3-dehidroretinilideno, o que pode explicar o fato de longo tempo sem ter sido dada importância a elas (BHOSALE; BERNSTEIN, 2005) .

As xantofilas são excelentes antioxidantes, capturando oxigênio singlete e outras espécies reativas de oxigênio (EROs) derivados de processos metabólicos celulares ou poluentes ambientais (EDGE; MCGARVEY; TRUSCOTT, 1997). No entanto há xantofilas mais potentes do que outras. AST, por exemplo, foi 100 vezes mais potente antioxidante do que zeaxantina, luteína (NAGUIB, 2000), e cantaxantina (MIKI, 1991). Como também, foi 100 vezes mais potente do que a da vitamina E exposta a peroxidação lipídica (TSUNETO; AKIHIKO, 2006; YAMASHITA, 2015), ao α -tocoferol isolado (MIKI, 1991; RANGA RAO, 2011) e β - caroteno (CHEW *et al.*, 2011; YAMASHITA, 2015). Essa atividade antioxidante da AST foi ainda maior em outros estudos, chegando a ser 550 vezes mais capaz do que a vitamina E na neutralização do oxigênio singlete (SHIMIDZU; GOTO; MIKI, 1996) e possui uma atividade antioxidante 100-1000 vezes maior do que outros agentes fotoquímicos (DONG; HUANG; ZHANG; LIAN; *et al.*, 2014; DONG; HUANG; ZHANG; WANG; *et al.*, 2014)

Tabela 3: Atividades Biológicas da Astaxantina. Fonte: Autoria Própria.

Atividade Biológica	Teste	Descrição	Fonte	Autores
Antioxidante	<i>In vitro (SNC)</i>	Maior atividade antioxidante quando comparada a vários carotenoides, como luteína, licopeno, α -caroteno e β -caroteno.	<i>Blakeslea trispora</i> (Comercial)	(NAGUIB, 2000).
	<i>In vivo (Ratos Wistar)</i>	As enzimas antioxidantes catalase, superóxido dismutase, peroxidase e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram aumentadas no plasma e no fígado de ratos após alimentação suplementada.	<i>Haematococcus pluvialis</i>	(RANGA RAO <i>et al.</i> , 2010).
	<i>In vivo (ratos Wistar albinos)</i>	Maior proteção contra radicais livres em ratos, seguida por β -caroteno e luteína.	<i>Haematococcus pluvialis</i>	(RANGA RAO <i>et al.</i> , 2010, 2013)
	<i>In vitro (SNC)</i>	A atividade antioxidante foi 10 vezes maior do que a da zeaxantina, luteína, cantaxantina, β -caroteno e 100 vezes maior do que o do α -tocoferol.	Ovários de peixes e crustáceos	(MIKI, 1991)
	<i>In vitro (SNC) In vivo (Coelhos brancos da Nova Zelândia)</i>	Aumenta atividade da superóxido dismutase e tioredoxina redutase, enquanto a	<i>Blakeslea trispora</i> (Comercial)	(AUGUSTI <i>et al.</i> , 2012)

Anti-inflamatória

		paraoxonase foi reduzida em coelhos expostos a oxidação induzida.		
<i>In vivo (Ratos Wistar albinos)</i>		Eleva os níveis de enzimas antioxidantes quando fornecida a ratos com úlcera gástrica induzida por etanol.	<i>Haematococcus pluvialis</i>	(KAMATH <i>et al.</i> , 2008)
<i>In vivo (ratos Wistar albinos)</i>		Apresenta atividade anti-peroxidação lipídica de 80% em ratos com úlcera gástrica induzida por etanol e ratos com câncer de pele.	<i>Haematococcus pluvialis</i>	(KAMATH <i>et al.</i> , 2008; RAO, AMBATI RANGA <i>et al.</i> , 2013)
<i>In vivo (Humanos)</i>		Reduz um biomarcador de dano oxidativo do DNA, e aumenta a resposta imunológica em mulheres adultas jovens e saudáveis.	<i>Haematococcus pluvialis</i>	(PARK <i>et al.</i> , 2010)
<i>In vitro (RAW 264.7)</i>		Efeito protetor sobre o estresse oxidativo induzido por hiperglicemia, inflamação e apoptose em células epiteliais tubulares proximais.	<i>Blakeslea trispora</i> (Comercial)	(OHGAMI <i>et al.</i> , 2003)
<i>In vivo (Ratos Lewis)</i>				
<i>In vivo (Camundongos Balb/c)</i>		Reduz significativamente a carga bacteriana e inflamação gástrica em camundongos infectados com <i>H. pylori</i> suplementados com extratos de algas.	<i>Haematococcus pluvialis</i> , <i>Chlorococcum sp. e</i>	(BENNEDSEN <i>et al.</i> , 2000; LIU, B. .; LEE, 2003; RAO, A.

	<i>In vitro</i> (Ensaio bacteriano)		<i>Botryococcus braunii</i>	RANGA; REDDY; ARADHYA, 2010)
	<i>In vivo</i> (Rato Lewis)	Demonstra potencial tratamento para inflamação ocular.	-	(SUZUKI <i>et al.</i> , 2006)
	<i>In vivo</i> (Porquinhos-da-Índia Hartley)	Reduz o número de células inflamatórias do fluido de lavagem bronco alveolar, aumentando os níveis de cAMP e cGMP em tecidos pulmonares após alimentação suplementada.	<i>Ginkgo biloba</i>	(HAINES <i>et al.</i> , 2011)
Gastroprotetor	<i>In vivo</i> (Ratos Wistar albinos)	Apresenta efeito gastroprotetor dependente da dose em úlceras gástricas induzidas por etanol em ratos.	<i>Haematococcus pluvialis</i>	(KAMATH <i>et al.</i> , 2008)
Fotoprotetor	<i>In vitro</i> (SNC) <i>In vivo</i> (Ratos Hos:HR-1 e Hos:HRM2, e Ratos Wistar)	Previne o espessamento da pele e modula a produção do colágeno contra danos cutâneos induzidos por raios UV.	<i>Blakeslea trispora</i> (Comercial) <i>Haematococcus pluvialis</i>	(HAMA <i>et al.</i> , 2012; SANTOS <i>et al.</i> , 2012)
Redutor dos efeitos da Diabetes	<i>In vivo</i> (Camundongo db/db)	Reduz o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia nas células β pancreáticas e	-	(UCHIYAMA <i>et al.</i> , 2002)

	melhora dos níveis de glicose e insulina no soro.		
<i>In vivo (Ratos Wistar)</i>	Protege as células β pancreáticas contra a toxicidade da glicose, além de ser um bom agente imunológico na recuperação de linfócitos disfuncionais associado a diabetes.	<i>Blakeslea trispora</i> (Comercial)	(OTTON <i>et al.</i> , 2010)
<i>In vivo (Ratos ODS od/od)</i>	Reduz o estresse oxidativo em ratos com diabetes, pela combinação com α -tocoferol.	<i>Haematococcus pluvialis</i>	(NAKANO <i>et al.</i> , 2008)
<i>In vitro (HUVEC)</i>	Inibe a glicação e citotoxicidade induzida por proteínas glicadas em células endoteliais da veia umbilical humana, prevenindo a oxidação de lipídios e proteínas.	<i>Haematococcus pluvialis</i> (Comercial)	(NISHIGAKI <i>et al.</i> , 2010)
<i>In vivo (Camundongos Swiss albino, Ratos SHR/NDmrc-cp (cp/cp) e Wistar)</i>	Melhora a sensibilidade à insulina em camundongos hipertensos e camundongos e ratos em dietas com alto teor de gordura e frutose, após alimentação suplementada.	<i>Blakeslea trispora</i> (Comercial) <i>Haematococcus pluvialis</i> (Comercial)	(BHUVANESWARI <i>et al.</i> , 2014; HUSSEIN <i>et al.</i> , 2007)

Nefroprotetor	<i>In vivo (Camundongo db/db)</i>	Reduz os níveis de albumina urinária em camundongos diabéticos tratados em comparação ao grupo controle.	-	(UCHIYAMA <i>et al.</i> , 2002)
	<i>In vitro (NHMC)</i> <i>In vivo (Camundongo db/db)</i>	Previne a nefropatia diabética pela redução do estresse oxidativo e danos às células renais e em modelo animal.	<i>Blakeslea trispora</i> (Comercial) <i>Haematococcus pluvialis</i> (Comercial)	(MANABE <i>et al.</i> , 2008; NAITO <i>et al.</i> , 2004)
Cardioprotetor e modulador da pressão arterial	<i>Revisão</i>	Apresenta habilidade potencial como agente terapêutico contra doença cardiovascular aterosclerótica.	-	(FASSETT; COOMBES, 2011)
	<i>In vivo (Cães mongrel e coelhos brancos da Nova Zelândia)</i>	Reduz o tamanho do infarte do miocárdio em cães e melhora o salvamento do miocárdio em coelhos após quatro dias de pré-tratamento.	Comercial sintético: <i>CARDAX™</i> (<i>Astaxantina dissucinato disódica</i>)	(ADAM LAUVER; LOCKWOOD; LUCCHESI, 2005; GROSS; LOCKWOOD, 2005)
	<i>In vivo (Ratos Sprague-Dawley)</i>	Encontrada em tecidos do miocárdio de ratos após pré-tratamento com DDA por sete dias.	Comercial sintético: <i>CARDAX™</i> (<i>Astaxantina dissucinato dissódica</i>)	(GROSS; HAZEN; LOCKWOOD, 2006)

<i>In vivo (Ratos SHR)</i>	Altera a pressão arterial em ratos hipertensos (SHR), ratos normotensos Wistar Kyoto (NWKR) e ratos hipertensos propensos a derrame (SPSHR).	<i>Comercial sintético: Lucantin® Pink</i> (MONROY-RUIZ <i>et al.</i> , 2011)
<i>In vitro (HUVEC)</i>	Presença no plasma, coração, fígado, plaquetas e aumento do fluxo sanguíneo arterial basal em ratos e camundongos com alimentação suplementada.	<i>Astaxantina sintética manipulada</i> (KHAN <i>et al.</i> , 2010)
<i>In vivo (Ratos Wistar e Camundongos C57BL/6)</i>	Aumento dos níveis de NO e diminuição dos níveis de peroxinitrito em plaquetas e células endoteliais tratada.	<i>Comercial sintético: Rodent chow com ou sem CARDAX™</i>
<i>In vivo (Coelhos brancos da Nova Zelândia)</i>	Previne as atividades das enzimas: paraoxonase e tiorredoxina redutase, e a oxidação de proteínas induzida pela hipercolesterolemia.	<i>Blakeslea trispora (Comercial)</i> (AUGUSTI <i>et al.</i> , 2012)
<i>In vivo (Camundongos BALB/c)</i>	Aumenta potencial de membrana mitocondrial do coração e índice de contratibilidade em camundongos com alimentação suplementada em comparação com o grupo controle.	<i>Comercial sintético: Carophyll Pink 8%</i> (NAKAO <i>et al.</i> , 2010)

Modulação de Conexinas	<i>In vitro</i> (10T1/2)	Melhora a comunicação da junção entre fibroblastos de embrião de camundongo.	-	(WOLF, 1992)
	<i>In vivo</i> (Fibroblastos humano e 10T1/2)	Modula a comunicação das junções gap por meio de conexinas em fibroblastos humanos e embriões murinos. Aumenta a comunicação intercelular das junções de hiato em células de fibroblastos primários da pele humana.	Comercial sintético: <i>Lucantin® Pink</i> -	(DAUBRAWA; SIES; STAHL, 2005; HANUSCH <i>et al.</i> , 1995)
Antineoplásico	<i>In vitro</i> (HCT-116 e SW480)	Inibe o crescimento de células de câncer de colón.	<i>Haematococcus pluvialis</i>	(PALOZZA <i>et al.</i> , 2009)

Legenda: SNC: Sistema não celular ou teste químico de bancada; DDA: Astaxantina Dissucinato Dissódica; NO: óxido nítrico. Linhagens de células e animais utilizados na pesquisa, assim como a fonte de AST, são apresentados quando disponíveis.

4.2 FUCOXANTINA

4.2.1 Fontes Naturais da FXT

As algas marinhas são comumente consumidas no sudeste da Ásia e em alguns países da Europa, já é sabido que as algas vermelhas contêm principalmente zeaxantina e luteína (CHAN *et al.*, 2012; SCHUBERT; GARCÍA-MENDOZA; PACHECO-RUIZ, 2006), enquanto a FXT é a principal xantofila nas algas marrons (BERTRAND, 2010). As algas verdes também contêm xantofilas, como a zeaxantina, a violaxantina e a neoxantina, que são encontradas em plantas verdes terrestres (KAKINUMA *et al.*, 2001).

A FXT foi primeiramente isolada de *Fucus sp.*, *Dictyota sp.* e *Laminaria sp.* (WILLSTÄTTER; PAGE, 1914), porém é nas diatomáceas, microalgas unicelulares planctônicas, caracterizadas por uma cor marrom-dourada, que é encontrado um alto teor de FXT. Geralmente, as diatomáceas contêm até 4 vezes mais FXT do que macroalgas marinhas, o que torna as diatomáceas uma fonte viável para exploração biotecnológica industrial para produção biosintética de FXT (UMEHARA *et al.*, 2008). Além da maior produção de FXT, as diatomáceas tem outro ponto positivo em comparação com as macroalgas, elas podem ser cultivadas em ambientes controlados (como fotobiorreatores), ao contrário das algas marinhas marrons, que são cultivadas principalmente em mar aberto, e frequentemente expostas a contaminantes (GOMEZ-ROLDAN *et al.*, 2008).

A origem evolutiva dos genes para a biossíntese das mais recentes xantofilas, como fucoxantina, diadinoxantina e diatoxantina, não foram determinados com exatidão, apesar de existir duas principais hipóteses que serão discutidas a seguir, a confirmação das vias envolvidas facilitaria o desenvolvimento de processos de bioengenharia para uma melhor e mais eficiente biossíntese ou o melhor entendimento para uma produção sintética em larga escala.

O mais aceito é que o gene da licopeno α -ciclase (LCYE) parece ter surgido pela duplicação de um gene em um ancestral das atuais algas, e

acredita-se que as algas marrons tenham o perdido e recrutado novos genes originados da endossimbiose secundária de uma alga vermelha, para o biossintese dessas moléculas (MIKAMI; HOSOKAWA, 2013; YOON; HACKETT; BHATTACHARYA, 2002). Outras informações sobre esse assunto são mais imprecisas, apesar disso, com as informações do genoma de algumas algas marrons, atualmente disponíveis, foi proposto uma via biosintética hipotética mais completa para a fucoxantina em algas marrons, complementarmente as duas propostas já existentes (MIKAMI; HOSOKAWA, 2013) (Figura 9).

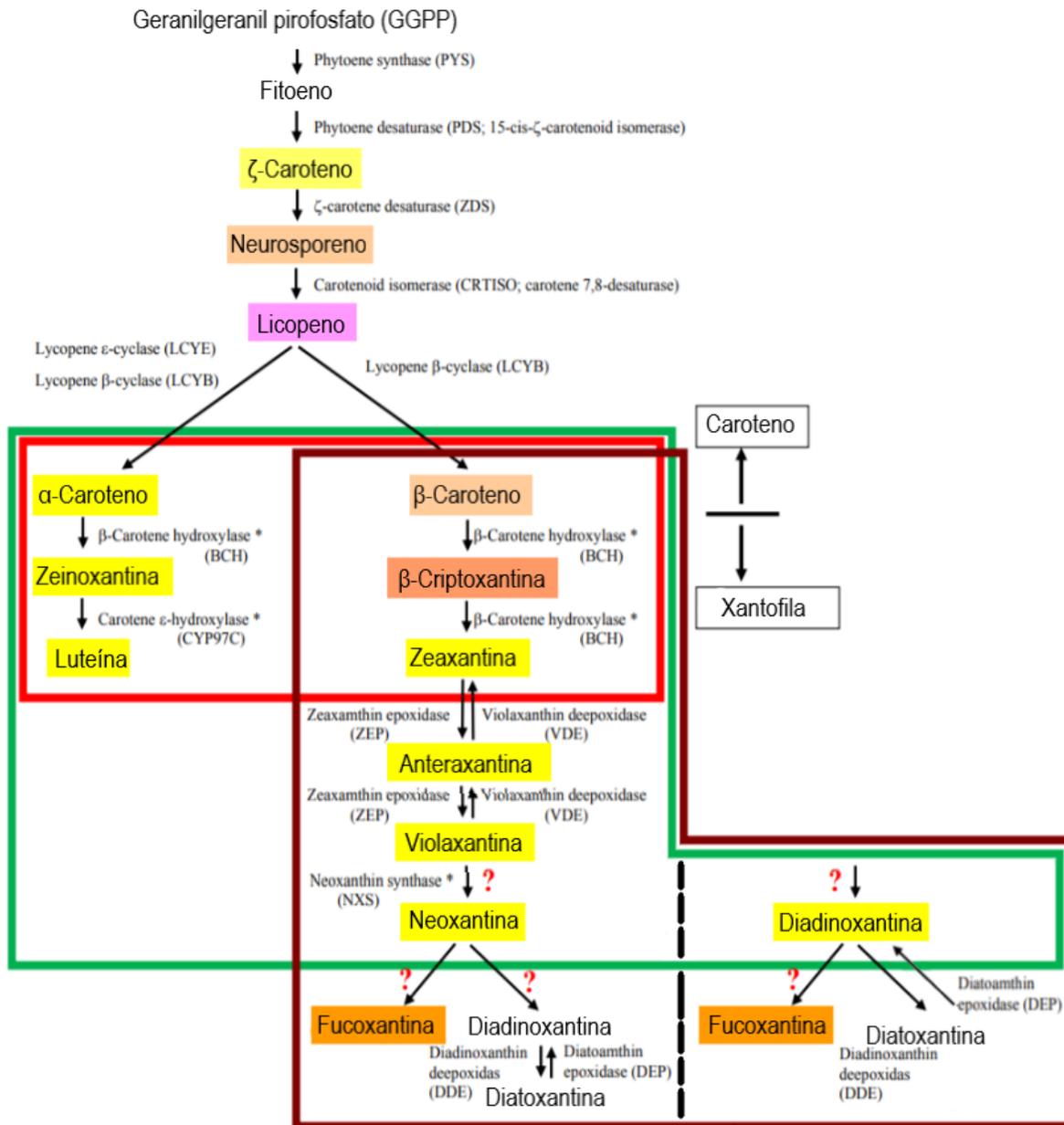


Figura 9: Vias metabólicas propostas para a síntese da Fucoxantina em algas marrons. Adaptado de MIKAMI; HOSOKAWA, 2013. Legenda: As caixas coloridas delimitam a síntese nos três grandes grupos de macroalgas marinhas: verdes, vermelhas e marrons, respectivamente. No canto inferior direito é demonstrada o principal ponto de incerteza sobre a biossíntese da FXT, tendo duas principais hipóteses propostas. A cor que se sobrepõe ao nome de cada carotenóide corresponde a sua cor visível. O símbolo * indica enzimas não identificadas em algas marinhas.

4.2.2 Biodisponibilidade da FXT

Estudos da biodisponibilidade da fucoxantina em humanos sugerem que ela é baixa, sendo, portanto, um fator limitante para dados de segurança em humanos (SUGAWARA, T. *et al.*, 2001), no entanto, há uma controvérsia científica sobre isso, já que outros estudos demonstram o contrário (KIM, S. K.; PANGESTUTI, 2011). Já foi relatado que a fucoxantina e seus metabólitos apresentam melhor biodisponibilidade do que a astaxantina (HASHIMOTO *et al.*, 2009). No corpo humano, para a FXT ser plenamente absorvida, tem-se a dependência de uma série de fatores que não são totalmente compreendidos, podendo ser incluídos: a quantidade e, possivelmente, o tipo de lipídios consumidos, a estabilidade da matriz (componentes nutritivos, água e minerais dos alimentos e suas relações moleculares) à qual o carotenóide foi ligado e fatores dietéticos adicionais, como fibra alimentar (BOHN, 2008). Por ser um lipídeo, haveria a provável incorporação ao quilomícron, com seu posterior transporte para uma variedade de tecidos, incluindo a pele, pela linfa, mas ainda não há comprovação dessa hipótese. A FXT parece ser metabolizada relativamente rápido ao seu principal metabólito, o fucoxantíol, identificado como um metabólito principal da fucoxantina em camundongos e ratos (ASAI *et al.*, 2004; SANGEETHA, RAVI KUMAR *et al.*, 2010).

4.2.3 Toxicidade da FXT

Em um estudo em que se administrou por via oral, uma dose muito elevada (1000 ou 2.000 mg/kg de peso corporal) de FXT apenas uma vez, não se observou nenhuma mortalidade ou anormalidade em camundongos ICR (BEPPU *et al.*, 2009), nem em ratos (IIO; OKADA; ISHIKURA, 2011). Estudos realizados por um período maior também mostraram resultados animadores. Por exemplo, em um estudo de 4 semanas (30 dias), quando se administrou por via oral FXT (dose de 500 ou 1.000 mg/kg de peso corporal) não se encontrou alterações anormais nos tecidos dos animais, incluindo fígado, rim, baço e tecidos gonadais (BEPPU *et al.*, 2009).

Dados com ratos também são relatados. Em um estudo de 4 semanas com administração oral repetida de FXT, em ratos, com dose na concentração de 10 a 50 mg/kg/dia não se observou nenhum sinal de toxicidade de FXT (KADEKARU; TOYAMA; YASUMOTO, 2008).

Em estudos com ratos por um período maior, de 13 semanas, administraram-se doses diárias de 20 ou 200 mg/kg de peso corporal por 13 semanas, em busca de sinais de toxicidade crônica, porém, não se encontrou nenhuma mortalidade ou anormalidade nos animais (IIO; OKADA; ISHIKURA, 2011). Por fim, o fucoxantíol, o principal metabólito da fucoxantina, não apresentou efeitos adversos significativos *in vivo* (ISHIKAWA *et al.*, 2008). Portanto, tudo indica que o consumo de fucoxantina é seguro, pelo menos em modelos de animais experimentais.

4.2.4 Atividades Biológicas da FXT

Assim como a AST e outros carotenoides, a FXT atua na proteção do aparato fotossintético ao excesso de luminosidade, que causa estresse foto oxidativo, esta função está relacionada a alta atividade de eliminação de espécies reativas (BARTLEY; SCOLNIK, 1995; VISHNEVETSKY; OVADIS; VAINSTEIN, 1999). Suas aplicações variam desde antioxidante, usado como aditivo alimentar, para ajudar a proteger os alimentos contra a deterioração, a agente neuroprotetor, agente hipoglicemiante, agente hepatoprotetor, dentre outros.

Em avaliações pré-clínicas, a FXT mostrou-se capaz de inibir notavelmente o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis*. Descobriu-se que seu mecanismo de ação está correlacionado à capacidade de inativar duas enzimas vitais que desempenham um papel significativo na biossíntese da parede celular bacteriana, nomeadamente UDP-galactopiranosose mutase (UGM) e arilamina-N-acetiltransferase (TBNAT) (XIAO *et al.*, 2020). É importante frisar suas atividades, melhores apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Atividades biológicas atribuídas a fucoxantina. Fonte: Autoria própria.

Atividades Biológicas	Teste	Descrição	Fontes	Autores
Antioxidante	<i>In vitro (SNC)</i>	Possui capacidade para doar um elétron ao DPPH.	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	(NOMURA et al., 1997)
	<i>In vitro (HaCat)</i>	Protege queratinócitos HaCat da formação de EROs induzida por raios UV-A sem apresentar toxicidade.	<i>Diatoma anceps</i>	(TAVARES et al., 2020)
	<i>In vitro (SNC)</i>	Evita a peroxidação lipídica em peças de frango, contudo, apenas durante armazenamento refrigerado após cozimento.	<i>Undaria pinnatifida</i>	(SASAKI et al., 2008)
	<i>In vitro (SNC e RAW 264.7)</i>	Exibe atividade antioxidante em sistemas não celulares e em macrófagos RAW 264.7 ativados.	<i>Fucus vesiculosus</i>	(ZARAGOZÁ et al., 2008)
Antitumoral	<i>In vitro (SGC-7901)</i>	Induz autofagia, baseado na expressão de TEM e de LC3, também supra regulou a expressão de beclin-1.	<i>Undaria pinnatifida</i>	(ZHU, Y. et al., 2018)

<i>In vitro</i> (MGC-803)	Induz de maneira efetiva a parada do ciclo celular em Fase G2(M) e apoptose em células de câncer gástrico.	<i>Undaria pinnatifida</i>	(YU et al., 2011)
<i>In vitro</i> (PC-3)	Induz a apoptose em células de câncer de próstata humano.	<i>Undaria pinnatifida</i>	(KOTAKE-NARA; ASAI; NAGAO, 2005)
<i>In vitro</i> (HL-60)	Induz apoptose em células HL-60, mediada pela redução do potencial de membrana mitocondrial, seguida pela ativação da caspase-9 e -3.	<i>Undaria pinnatifida</i>	(KOTAKE-NARA; TERASAKI; NAGAO, 2005)
<i>In vitro</i> (HL-60)	Demonstra forte atividade antiproliferativa contra a linhagem de células de leucemia humana.	<i>Undaria pinnatifida</i>	(HOSOKAWA et al., 1999)
<i>In vitro</i> (HepG2)	Inibe a proliferação de células cancerosas HepG2, a partir do extrato.	<i>Chaetoceros calcitrans</i>	(FOO et al., 2019)
<i>In vitro</i> (HepG2)	Inibe o crescimento na linha de células de câncer hepático humano.	<i>Lonicera japonica</i>	(DAS; HASHIMOTO;

				KANAZAWA, 2008)
Anti-inflamatória	<i>In vitro</i> (RAW 264.7)	Demonstra atividade anti-inflamatória com potencial efeito benéfico no tratamento de doenças com essa característica.	<i>Myagropsis myagroides</i>	(HEO et al., 2010)
	<i>In vivo</i> (Camundongos C57BL/6)	Reduz a expressão de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1 β e TNF- α , de uma maneira profilática no modelo de camundongo com sepse induzida por LPS.	<i>Conticribra weissflogii</i>	(SU et al., 2019)
Antiobesidade	<i>In vivo</i> (Ratos Wistar e camundongos KK-Ay)	Reduz o tecido adiposo branco abdominal nos modelos animais, devido ao aumento da expressão de UCP1, redução da glicemia e níveis de insulina no sangue.	<i>Undaria pinnatifida</i>	(MAEDA et al., 2005, 2008; MAEDA; HOSOKAWA; SASHIMA; FUNAYAMA; et al., 2007; MAEDA; HOSOKAWA; SASHIMA;

				MIYASHITA, 2007)
Antiangiogênica	<i>In vitro (HUVEC)</i>	Reduz significativamente a proliferação de células endoteliais da veia umbilical humana e sua formação de tubos.	<i>Undaria pinnatifida</i>	(SUGAWARA, TATSUYA <i>et al.</i> , 2006)
Neuroprotetora	<i>In vitro (GOTO)</i>	Inibe o crescimento de células de linhagem de neuro blastoma humano.	<i>Hijikia fusiformis</i>	(OKUZUMI <i>et al.</i> , 1990)
Fotoprotetora	<i>In vivo (Porquinhos-da-Índia Weiser-Maples e camundongos Hos/ HRM2)</i>	Inibe a atividade da tirosinase, reduz a melanogênese e a pigmentação da pele induzida por raios UV-B.	<i>Laminaria japonica</i>	(SHIMODA <i>et al.</i> , 2010)
	<i>In vitro (Fibroblastos Humanos)</i>	Protege fibroblastos humanos da lesão celular induzida por raios UV-B.	<i>Sargassum siliquastrum</i>	(HEO; JEON, 2009)
Auxilia na prevenção de osteoporose	<i>In vitro (RAW 264.7)</i>	Suprime significativamente a diferenciação de RAW264.7 em células semelhantes a osteoclastos.	<i>Laminaria japonica</i>	(DAS <i>et al.</i> , 2010)

Legenda: SNC: Sistemas não celulares ou testes químicos de bancada; DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazil; EROs: Espécies reativas de oxigênio. Linhagens de células e animais utilizados na pesquisa, assim como a fonte de FXT, são apresentados quando disponíveis.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o intuito de realizar uma revisão bibliográfica sobre xantofilas de origem marinhas, foram selecionadas a astaxantina e a fucoxantina, sendo abordado neste trabalho não somente conceitos e definições, mas também suas principais atividades biológicas, que de maneira geral, constituem uma possibilidade de entrada em arsenais terapêuticos. Nesse sentido, as moléculas foram conceituadas, se utilizando desde sua base lipídica, explicando sua estrutura e como a mesma esta ligada com sua função biológica nas plantas e funções farmacológicas em modelos *in vitro* e *in vivo*, até estudos genéticos a fim de desvendar a origem evolutiva de uma das xantofilas.

Contudo, foram encontradas limitações nos estudos, como a falta de testes realizados em humanos, apesar da segurança de ambas as moléculas, o que indica que estudos robustos com humanos necessários. Também foi notado o uso de diferentes fontes dos carotenoides nos estudos avaliados, principalmente atrelado ao alto custo comercial, gerando uma baixa confiabilidade na pureza dos seus produtos e conseqüentemente nos seus resultados, além disso, por serem moléculas lipofílicas, é ideal o desenvolvimento de uma formulação que aumente a biodisponibilidade dessas, assim estimulando o desenvolvimento de novos usos comerciais e industriais, situação que a médio/longo prazo barateiam os custos de produção. Diferentes estudos demonstram a alta capacidade antioxidante das moléculas estudadas, podendo ser considerado a principal atividade biológica relatada, estando ligada a diversos outros efeitos para controle e modulação de vias biológicas como por exemplo: controle de neoplasias, controle de inflamações, modulação do sistema imune, modulação da pressão sanguínea, dentre outros.

Desse modo, esse trabalho de conclusão de curso discorreu sobre importantes moléculas, que apesar de serem parte de um grupo amplamente conhecidos/difundido na área acadêmica e social, carece de mais estudos, enfatizando o aprofundamento em atividades biológicas de interesse e na formulação de novos compostos.

6. REFERÊNCIAS

- ACHIR, N. *et al.* Kinetic study of β -carotene and lutein degradation in oils during heat treatment. *European Journal of Lipid Science and Technology*, v. 112, n. 3, p. 349–361, 2010.
- ADAM LAUVER, D.; LOCKWOOD, S. F.; LUCCHESI, B. R. Disodium disuccinate astaxanthin (Cardax) attenuates complement activation and reduces myocardial injury following ischemia/reperfusion. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 314, n. 2, p. 686–692, 2005.
- ALTINCICEK, B.; KOVACS, J. L.; GERARDO, N. M. Horizontally transferred fungal carotenoid genes in the two-spotted spider mite *Tetranychus urticae*. *Biology Letters*, v. 8, n. 2, p. 253–257, 23 abr. 2012. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsbl.2011.0704>>.
- AMBATI, R. R. *et al.* Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications - A review. *Marine Drugs*, v. 12, n. 1, p. 128–152, 2014.
- ASAI, A. *et al.* BIOTRANSFORMATION OF FUCOXANTHINOL INTO AMAROUCIAXANTHIN A IN MICE AND HEPG2 CELLS: FORMATION AND CYTOTOXICITY OF FUCOXANTHIN METABOLITES. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 32, n. 2, p. 205–211, fev. 2004. Disponível em: <<http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.32.2.205>>.
- AUGUSTI, P. R. *et al.* Astaxanthin prevents changes in the activities of thioredoxin reductase and paraoxonase in hypercholesterolemic rabbits. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v. 51, n. 1, p. 42–49, 2012. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbrn/51/1/51_11-74/_article>.
- BARTLEY, G. E.; SCOLNIK, P. A. Plant carotenoids: Pigments for photoprotection, visual attraction, and human health. *Plant Cell*, v. 7, n. 7, p. 1027–1038, 1995.
- BENNEDSEN, M. *et al.* Treatment of *H. pylori* infected mice with antioxidant astaxanthin reduces gastric inflammation, bacterial load and modulates cytokine release by splenocytes. *Immunology Letters*, v. 70, n. 3, p. 185–189, dez. 2000. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165247899001455>>.
- BEPPU, F. *et al.* Single and repeated oral dose toxicity study of fucoxanthin (FX), a marine carotenoid, in mice. *Journal of Toxicological Sciences*, v. 34, n. 5, p. 501–510, 2009.
- BERTRAND, M. Carotenoid biosynthesis in diatoms. *Photosynthesis Research*, v. 106, n. 1–2, p. 89–102, 2010.
- BHOSALE, P.; BERNSTEIN, P. S. Microbial xanthophylls. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 68, n. 4, p. 445–455, 2005.
- BHUVANESWARI, S. *et al.* Astaxanthin reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and nuclear factor- κ B-mediated inflammation in high fructose and high fat diet-fed mice. *Cell Stress and Chaperones*, v. 19, n. 2, p. 183–191, 2014.
- BJERKENG, B. *et al.* Digestibility and muscle retention of astaxanthin in Atlantic salmon, *Salmo salar*, fed diets with the red yeast *Phaffia rhodozyma* in comparison with synthetic formulated astaxanthin. *Aquaculture*, v. 269, n. 1–4, p. 476–489, set. 2007. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0044848607003821>>.

BOHN, T. Bioavailability of Non-Provitamin A Carotenoids. *Current Nutrition & Food Science*, v. 4, n. 4, p. 240–258, 1 nov. 2008. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1573-4013&volume=4&issue=4&spage=240>>.

BONET, M. L. *et al.* *Carotenoids in Nature*. Cham: Springer International Publishing, 2016. v. 79. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-39126-7>>. (Subcellular Biochemistry).

BRENDLER, T.; WILLIAMSON, E. M. Astaxanthin: How much is too much? A safety review. *Phytotherapy Research*, v. 33, n. 12, p. 3090–3111, 2019.

BRITTON G., LIAAEN-JENSEN S., P. H. *Carotenoids*. 1 ed. ed. [S.l.]: Birkhäuser Verlag: Berlim, 1995.

BRITTON, G. Structure and properties of carotenoids in relation to function. *The FASEB Journal*, v. 9, n. 15, p. 1551–1558, dez. 1995. Disponível em: <<http://www.fasebj.org/doi/10.1096/fasebj.9.15.8529834>>.

C. M. O. SIMÕES, E. P. SCHENKEL, G. GOSMANN, J. C. P. MELLO, L. A. MENTZ, P. R. P. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 3º EDIÇÃO ed. [S.l.]: EDITORA DA UFRGS, 2001.

CHAN, C. X. *et al.* Porphyra (Bangioophyceae) Transcriptomes Provide Insights Into Red Algal Development And Metabolism. *Journal of Phycology*, v. 48, n. 6, p. 1328–1342, 2012.

CHEW, B. P. *et al.* Dietary astaxanthin enhances immune response in dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, v. 140, n. 3–4, p. 199–206, abr. 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.12.004>>.

CHOI, S. *et al.* Efficient Syntheses of the Keto-carotenoids Canthaxanthin , Astaxanthin , and Astacene and shells of crustaceans are due to the natural pigments , keto-carotenoids . These are carotenoids oxidized in the cyclohexene ring moiety and include canthaxanthin (. *J. Org. Chem.*, v. 70, p. 3328–3331, 2005.

CHOI, Y. E.; YUN, Y. S.; PARK, J. M. Evaluation of factors promoting astaxanthin production by a unicellular green alga, *Haematococcus pluvialis*, with fractional factorial design. *Biotechnology Progress*, v. 18, n. 6, p. 1170–1175, 2002.

COLLINS, A. M. *et al.* Carotenoid distribution in living cells of *haematococcus pluvialis* (chlorophyceae). *PLoS ONE*, v. 6, n. 9, p. 1–7, 2011.

DA SILVA, A. K. N. *et al.* Drying and extraction of astaxanthin from pink shrimp waste (*Farfantepenaeus subtilis*): The applicability of spouted beds. *Food Science and Technology*, v. 38, n. 3, p. 454–461, 2018.

DAS, S. K. *et al.* Fucoxanthin induces apoptosis in osteoclast-like cells differentiated from RAW264.7 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, n. 10, p. 6090–6095, 2010.

DAS, S. K.; HASHIMOTO, T.; KANAZAWA, K. Growth inhibition of human hepatic carcinoma HepG2 cells by fucoxanthin is associated with down-regulation of cyclin D. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, v. 1780, n. 4, p. 743–749, 2008.

DAUBRAWA, F.; SIES, H.; STAHL, W. Biochemical and Molecular Actions of Nutrients

Astaxanthin Diminishes Gap Junctional Intercellular Communication in Primary Human Fibroblasts 1. *J. Nutr*, v. 135, n. June, p. 2507–2511, 2005.

DEMBITSKY, V. M.; MAOKA, T. Allenic and cumulenenic lipids. *Progress in Lipid Research*, v. 46, n. 6, p. 328–375, 2007.

DEPRÁ, M. C.; DOS SANTOS, A. M.; JACOB-LOPES, E. Sustainability Metrics in the Microalgae-Based Pigments Production: A Life Cycle Assessment Approach. In: JACOB-LOPES, E.; QUEIROZ, M. I.; ZEPKA, L. Q. (Org.). . *Pigments from Microalgae Handbook*. Cham: Springer International Publishing, 2020. p. 363–390. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-50971-2_15>.

DEVAKI, B.; GROSSMAN, A. R. Characterization of gene clusters encoding the fucoxanthin chlorophyll proteins of the diatom phaeodactylum tricornutum. *Nucleic Acids Research*, v. 21, n. 19, p. 4458–4466, 1993.

DONG, S.; HUANG, Y.; ZHANG, R.; WANG, S.; *et al.* Four Different Methods Comparison for Extraction of Astaxanthin from Green Alga Haematococcus pluvialis. *The Scientific World Journal*, v. 2014, p. 1–7, 2014. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/694305/>>.

DONG, S.; HUANG, Y.; ZHANG, R.; LIAN, Z.; *et al.* Inclusion complexes of astaxanthin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Parameters optimization, spectroscopic profiles, and properties. *European Journal of Lipid Science and Technology*, v. 116, n. 8, p. 978–986, ago. 2014. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ejlt.201300261>>.

DU, P. *et al.* Determination of astaxanthin in feeds using high performance liquid chromatography and an efficient extraction method. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, v. 39, n. 1, p. 35–43, 2 jan. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/10826076.2015.1119160>>.

EDGE, R.; MCGARVEY, D. J.; TRUSCOTT, T. G. The carotenoids as anti-oxidants — a review. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 41, n. 3, p. 189–200, 31 dez. 1997. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1557/JMR.1999.0626>>.

EISENREICH, W. *et al.* Biosynthesis of isoprenoids via the non-mevalonate pathway. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 61, n. 12, p. 1401–1426, jun. 2004. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00018-004-3381-z>>.

ENGLERT, G.; BJØRNLAND, T.; LIAAEN-JENSEN, S. 1D and 2D NMR study of some allenic carotenoids of the fucoxanthin series. *Magnetic Resonance in Chemistry*, v. 28, n. 6, p. 519–528, jun. 1990. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/mrc.1260280610>>.

FAKHRI, S. *et al.* Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. *Pharmacological Research*, v. 136, p. 1–20, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.012>>.

FARRÉ, G. *et al.* Travel advice on the road to carotenoids in plants. *Plant Science*, v. 179, n. 1–2, p. 28–48, 2010.

FASSETT, R. G.; COOMBES, J. S. Astaxanthin: A potential therapeutic agent in cardiovascular disease. *Marine Drugs*, v. 9, n. 3, p. 447–465, 2011.

FOO, S. C. *et al.* Increased fucoxanthin in *Chaetoceros calcitrans* extract exacerbates apoptosis in liver cancer cells via multiple targeted cellular pathways. *Biotechnology Reports*, v. 21, p. e00296, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.btre.2018.e00296>>.

GEORGE C. SCHLOEMER, J. L. D. *Preparation of astaxanthin*. . [S.l.: s.n.], [S.d.]

GHARIBZAHEDI, S. M. T.; RAZAVI, S. H.; MOUSAVI, S. M. Microbial canthaxanthin: Perspectives on biochemistry and biotechnological production. *Engineering in Life Sciences*, v. 13, n. 4, p. 408–417, 2013.

GOLD, V. terpenes. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. Research Triangle Park, NC: IUPAC, 2008. v. 1307. p. 6278. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org/T06278.html>>.

GOMEZ-ROLDAN, V. *et al.* Strigolactone inhibition of shoot branching. *Nature*, v. 455, n. 7210, p. 189–194, 2008.

GREWE, C.; MENGE, S.; GRIEHL, C. Enantioselective separation of all-E-astaxanthin and its determination in microbial sources. *Journal of Chromatography A*, v. 1166, n. 1–2, p. 97–100, set. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967307013374>>.

GROSS, G. J.; HAZEN, S. L.; LOCKWOOD, S. F. Seven day oral supplementation with Cardax™ (disodium disuccinate astaxanthin) provides significant cardioprotection and reduces oxidative stress in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 283, n. 1–2, p. 23–30, 2006.

GROSS, G. J.; LOCKWOOD, S. F. Acute and chronic administration of disodium disuccinate astaxanthin (Cardax™) produces marked cardioprotection in dog hearts. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 272, n. 1–2, p. 221–227, 2005.

GROSSMAN, A.; MANODORI, A.; SNYDER, D. Light-harvesting proteins of diatoms: Their relationship to the chlorophyll a/b binding proteins of higher plants and their mode of transport into plastids. *MGG Molecular & General Genetics*, v. 224, n. 1, p. 91–100, 1990.

HAINES, D. D. *et al.* Summative interaction between astaxanthin, Ginkgo biloba extract (EGb761) and vitamin C in Suppression of respiratory inflammation: a comparison with ibuprofen. *Phytotherapy Research*, v. 25, n. 1, p. 128–136, jan. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.3160>>.

HAMA, S. *et al.* Protective Effects of Topical Application of a Poorly Soluble Antioxidant Astaxanthin Liposomal Formulation on Ultraviolet-Induced Skin Damage. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n. 8, p. 2909–2916, ago. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915314945>>.

HAN, D.; LI, Y.; HU, Q. Astaxanthin in microalgae: pathways, functions and biotechnological implications. *ALGAE*, v. 28, n. 2, p. 131–147, 15 jun. 2013. Disponível em: <<http://e-algae.org/journal/view.php?doi=10.4490/algae.2013.28.2.131>>.

HANUSCH, M. *et al.* Induction of Gap Junctional Communication by 4-Oxoretinoic Acid Generated from Its Precursor Canthaxanthin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 317, n. 2, p. 423–428, mar. 1995. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003986185711848>>.

HASHIMOTO, T. *et al.* The distribution and accumulation of fucoxanthin and its metabolites after oral administration in mice. *British Journal of Nutrition*, v. 102, n. 2, p. 242–248, 28 jan.

2009. Disponível em:

<https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114508199007/type/journal_article>.

HASTINGS, J. *et al.* ChEBI in 2016: Improved services and an expanding collection of metabolites. *Nucleic Acids Research*, v. 44, n. D1, p. D1214–D1219, 2016.

HATA, N. *et al.* Production of astaxanthin by *Haematococcus pluvialis* in a sequential heterotrophic-photoautotrophic culture. *Journal of Applied Phycology*, v. 13, n. 5, p. 395–402, 2001.

HEO, S. J. *et al.* Evaluation of anti-inflammatory effect of fucoxanthin isolated from brown algae in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food and Chemical Toxicology*, v. 48, n. 8–9, p. 2045–2051, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.003>>.

HEO, S. J.; JEON, Y. J. Protective effect of fucoxanthin isolated from *Sargassum siliquastrum* on UV-B induced cell damage. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 95, n. 2, p. 101–107, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2008.11.011>>.

HIGUERA-CIAPARA, I.; FÉLIX-VALENZUELA, L.; GOYCOOLEA, F. M. Astaxanthin: A review of its chemistry and applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 46, n. 2, p. 185–196, mar. 2006. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286300001042>>.

HOSOKAWA, M. *et al.* Apoptosis-Inducing Effect of Fucoxanthin on Human Leukemia Cell Line HL-60. *Food Science and Technology Research*, v. 5, n. 3, p. 243–246, 1999. Disponível em: <<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/fstr/5.243?from=CrossRef>>.

HOSOKAWA, M. *et al.* *Bio-functions of marine carotenoids*. *Food Science and Biotechnology*. [S.l.: s.n.], 2009

HUSSEIN, G. *et al.* Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. *Journal of Natural Products*, v. 69, n. 3, p. 443–449, 2006.

HUSSEIN, G. *et al.* Astaxanthin ameliorates features of metabolic syndrome in SHR/NDmcr-cp. *Life Sciences*, v. 80, n. 6, p. 522–529, 2007.

IIO, K.; OKADA, Y.; ISHIKURA, M. Single and 13-Week Oral Toxicity Study of Fucoxanthin Oil from Microalgae in Rats. *Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)*, v. 52, n. 3, p. 183–189, 2011. Disponível em:

<<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/shokueishi/52.183?from=CrossRef>>.

ISHIKAWA, C. *et al.* Antiadult T-cell leukemia effects of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. *International Journal of Cancer*, v. 123, n. 11, p. 2702–2712, 2008.

J. D. FONTANA, S. V. MENDES, D. S. PERSIKE, L. F. PERACETTA, M. P. Carotenóides - Cores Atraentes e Ação Biológica. *Biotechnologia Ciência & Desenvolvimento*, v. 13, p. 40–45, 2000.

JIN, E. *et al.* Xanthophylls in microalgae: From biosynthesis to biotechnological mass production and application. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 13, n. 2, p. 165–174, 2003.

JOHNSON, E. A.; AN, G. H. Astaxanthin from microbial sources. *Critical Reviews in*

Biotechnology, v. 11, n. 4, p. 297–326, 1991.

JYONOUCHI, H.; GROSS, M. Effect of Carotenoids on In Vitro Immunoglobulin Production by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Astaxanthin, a Carotenoid Without Vitamin A Activity, Enhances In Vitro Immunoglobulin Production in Response to a T-Dependent Stimulant and Antigen. *Nutrition and Cancer*, v. 23, n. 2, p. 171–183, 1995.

KADEKARU, T.; TOYAMA, H.; YASUMOTO, T. Safety evaluation of fucoxanthin purified from *Undaria pinnatifida*. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, v. 55, n. 6, p. 304–308, 2008.

KAKINUMA, M. *et al.* Thermal stress responses of a sterile mutant of *Ulva pertusa* (Chlorophyta). *Fisheries Science*, v. 67, n. 2, p. 287–294, 2001.

KAMATH, B. S. *et al.* Ulcer preventive and antioxidative properties of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*. *European Journal of Pharmacology*, v. 590, n. 1–3, p. 387–395, ago. 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299908006328>>.

KAWEE-AI, A.; KUNTIYA, A.; KIM, S. M. Anticholinesterase and Antioxidant Activities of Fucoxanthin Purified from the Microalga *Phaeodactylum Tricornutum*. *Natural Product Communications*, v. 8, n. 10, p. 1934578X1300801, 1 out. 2013. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X1300801010>>.

KHAN, S. K. *et al.* Novel astaxanthin prodrug (CDX-085) attenuates thrombosis in a mouse model. *Thrombosis Research*, v. 126, n. 4, p. 299–305, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2010.07.003>>.

KIM, S. K.; PANGESTUTI, R. *Biological activities and potential health benefits of fucoxanthin derived from marine brown algae*. 1. ed. [S.l.]: Elsevier Inc., 2011. v. 64. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-387669-0.00009-0>>.

KIM, S. M. *et al.* A potential commercial source of fucoxanthin extracted from the microalga *Phaeodactylum tricornutum*. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, v. 166, n. 7, p. 1843–1855, 2012.

KOTAKE-NARA, E.; ASAI, A.; NAGAO, A. Neoxanthin and fucoxanthin induce apoptosis in PC-3 human prostate cancer cells. *Cancer Letters*, v. 220, n. 1, p. 75–84, 2005.

KOTAKE-NARA, E.; TERASAKI, M.; NAGAO, A. Characterization of apoptosis induced by fucoxanthin in human promyelocytic leukemia cells. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 69, n. 1, p. 224–227, 2005.

KUHN, R.; LEDERER, E. Über die Farbstoffe des Hummers (*Astacus gammarus* L.) und ihre Stammsubstanz, das Astacin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, v. 66, n. 4, p. 488–495, 5 abr. 1933. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cber.19330660410>>.

KURT BERNHARD, ROBERT KARL MULLER, R. S. Process for the preparation of astaxanthine and intermediates in the astaxanthine synthesis. [S.d.].

LIM, K. C. *et al.* Astaxanthin as feed supplement in aquatic animals. *Reviews in Aquaculture*, v. 10, n. 3, p. 738–773, ago. 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/raq.12200>>.

LIPID. In: THOMPSON, T. E.. *Encyclopedia Britannica*. [S.l.: s.n.], 2020. Disponível em: <<https://www.britannica.com/science/lipid>>.

LIU, B. .; LEE, Y. . Effect of total secondary carotenoids extracts from *Chlorococcum* sp. on *Helicobacter pylori*-infected BALB/c mice. *International Immunopharmacology*, v. 3, n. 7, p. 979–986, jul. 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576903000961>>.

LIU, X.; OSAWA, T. Cis astaxanthin and especially 9-cis astaxanthin exhibits a higher antioxidant activity in vitro compared to the all-trans isomer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 357, n. 1, p. 187–193, maio 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X07006018>>.

MAEDA, H.; HOSOKAWA, M.; SASHIMA, T.; FUNAYAMA, K.; *et al.* 56_615. v. 621, n. 12, p. 615–621, 2007.

MAEDA, H.; HOSOKAWA, M.; SASHIMA, T.; MIYASHITA, K. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-A y mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 55, n. 19, p. 7701–7706, 2007.

MAEDA, H. *et al.* Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 332, n. 2, p. 392–397, 2005.

MAEDA, H. *et al.* Seaweed carotenoid, fucoxanthin, as a multi-functional nutrient. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, v. 17, n. SUPPL. 1, p. 196–199, 2008.

MANABE, E. *et al.* Astaxanthin protects mesangial cells from hyperglycemia-induced oxidative signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 103, n. 6, p. 1925–1937, 2008.

MARGALITH, P. Z. Production of ketocarotenoids by microalgae. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 51, n. 4, p. 431–438, 1999.

MCCOY, M. Astaxanthin market a hard one to crack. *Chemical & Engineering News Archive*, v. 77, n. 14, p. 15–16, 5 abr. 1999. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cen-v077n014.p015>>.

MCNULTY, H. P. *et al.* Differential effects of carotenoids on lipid peroxidation due to membrane interactions: X-ray diffraction analysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, v. 1768, n. 1, p. 167–174, jan. 2007. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005273606003543>>.

MESQUITA, S. D. S.; TEIXEIRA, C. M. L. L.; SERVULO, E. F. C. Carotenoids: Properties, Applications and Market. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, p. 672–688, 2017. Disponível em: <http://rvq.s bq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=760&nomeArquivo=v9n2a15.pdf>.

MIKAMI, K.; HOSOKAWA, M. Biosynthetic pathway and health benefits of fucoxanthin, an algae-specific xanthophyll in brown seaweeds. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 14, n. 7, p. 13763–13781, 2013.

MIKI, W. Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure and Applied Chemistry*, v. 63, n. 1, p. 141–146, 1991.

MIYASHITA, K. *et al.* The allenic carotenoid fucoxanthin, a novel marine nutraceutical from brown seaweeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 91, n. 7, p. 1166–1174,

2011.

MONROY-RUIZ, J. *et al.* Astaxanthin-enriched-diet reduces blood pressure and improves cardiovascular parameters in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacological Research*, v. 63, n. 1, p. 44–50, 2011.

NAGUIB, Y. M. A. Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 48, n. 4, p. 1150–1154, 2000.

NAITO, Y. *et al.* Prevention of diabetic nephropathy by treatment with astaxanthin in diabetic db/db mice. *BioFactors*, v. 20, n. 1, p. 49–59, 2004.

NAKANO, M. *et al.* Effect of astaxanthin in combination with α -tocopherol or ascorbic acid against oxidative damage in diabetic ODS rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, v. 54, n. 4, p. 329–334, 2008.

NAKAO, R. *et al.* Effect of astaxanthin supplementation on inflammation and cardiac function in BALB/c mice. *Anticancer research*, v. 30, n. 7, p. 2721–5, jul. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683004>>.

NGUYEN, K. D. Astaxanthin : A Comparative Case of Synthetic VS . Natural Production. 2013.

NISAR, N. *et al.* Carotenoid metabolism in plants. *Molecular Plant*, v. 8, n. 1, p. 68–82, 2015.

NISHIGAKI, I. *et al.* Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. *Phytotherapy Research*, v. 24, n. 1, p. 54–59, jan. 2010. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/117934759/abstract>>.

NOMURA, T. *et al.* Proton-donative antioxidant activity of fucoxanthin with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH). *Biochemistry and Molecular Biology International*, v. 42, n. 2, p. 361–370, 1997.

OHGAMI, K. *et al.* Effects of Astaxanthin on Lipopolysaccharide-Induced Inflammation In Vitro and In Vivo. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 44, n. 6, p. 2694, 1 jun. 2003. Disponível em: <<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?doi=10.1167/iovs.02-0822>>.

OKADA, Y.; ISHIKURA, M.; MAOKA, T. Bioavailability of Astaxanthin in Haematococcus Algal Extract: The Effects of Timing of Diet and Smoking Habits. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 73, n. 9, p. 1928–1932, 23 set. 2009. Disponível em: <<https://academic.oup.com/bbb/article/73/9/1928-1932/5940989>>.

OKUZUMI, J. *et al.* Inhibitory effects of fucoxanthin, a natural carotenoid, on N-myc expression and cell cycle progression in human malignant tumor cells. *Cancer Letters*, v. 55, n. 1, p. 75–81, 1990.

OLAIZOLA, M. Commercial production of astaxanthin from Haematococcus pluvialis using 25,000-liter outdoor photobioreactors. *Journal of Applied Phycology*, p. 499–506, 2000.

OLSON, J. A. Absorption, transport and metabolism of carotenoids in humans. *Pure and Applied Chemistry*, v. 66, n. 5, p. 1011–1016, 1 jan. 1994. Disponível em: <<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1351/pac199466051011/html>>.

OROSA, M. *et al.* Comparison of the accumulation of astaxanthin in Haematococcus pluvialis and other green microalgae under N-starvation and high light conditions. *Biotechnology Letters*,

v. 23, n. 13, p. 1079–1085, 2001.

ØSTERLIE, M. Plasma appearance and distribution of astaxanthin E/Z and R/S isomers in plasma lipoproteins of men after single dose administration of astaxanthin. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 11, n. 10, p. 482–490, out. 2000. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286300001042>>.

OTTON, R. *et al.* Astaxanthin ameliorates the redox imbalance in lymphocytes of experimental diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, v. 186, n. 3, p. 306–315, 2010.

PAGE, G. .; DAVIES, S. . Astaxanthin and canthaxanthin do not induce liver or kidney xenobiotic-metabolizing enzymes in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum).

Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, v. 133, n. 3, p. 443–451, nov. 2002. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1532045602001680>>.

PALOZZA, P. *et al.* Growth-inhibitory effects of the astaxanthin-rich alga *Haematococcus pluvialis* in human colon cancer cells. *Cancer Letters*, v. 283, n. 1, p. 108–117, set. 2009.

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.031>>.

PARK, J. *et al.* Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutrition & Metabolism*, v. 7, n. 1, p. 18, 2010. Disponível em:

<<http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-7075-7-18>>.

PENG, J. *et al.* Fucoxanthin, a Marine Carotenoid Present in Brown Seaweeds and Diatoms: Metabolism and Bioactivities Relevant to Human Health. *Marine Drugs*, v. 9, n. 10, p. 1806–1828, 10 out. 2011. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1660-3397/9/10/1806>>.

PERVEEN, S. Introductory Chapter: Terpenes and Terpenoids. *Terpenes and Terpenoids*, p. 1–12, 2018.

R KUHN, N. S. The coloring matters of the lobster (*Astacus gammarus* L.). *Z. Angew. Chem.*, n. 51, p. 465–466, 1938.

RANGA RAO, A. *et al.* Characterization of Microalgal Carotenoids by Mass Spectrometry and Their Bioavailability and Antioxidant Properties Elucidated in Rat Model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, n. 15, p. 8553–8559, 11 ago. 2010. Disponível em:

<<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf101187k>>.

RANGA RAO, A. *et al.* In vivo bioavailability and antioxidant activity of carotenoids from microalgal biomass — A repeated dose study. *Food Research International*, v. 54, n. 1, p. 711–717, nov. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2013.07.067>>.

RANGA RAO, A. Production of astaxanthin from cultured green alga *Haematococcus pluvialis* and its biological activities. p. 342, 2011.

RAO, A. RANGA; REDDY, A. H.; ARADHYA, S. M. Antibacterial properties of *Spirulina platensis*, *Haematococcus pluvialis*, *Botryococcus braunii* micro algal extracts. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, v. 4, n. 3, p. 809–819, 2010.

RAO, AMBATI RANGA *et al.* Effective Inhibition of Skin Cancer, Tyrosinase, and Antioxidative Properties by Astaxanthin and Astaxanthin Esters from the Green Alga *Haematococcus pluvialis*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 61, n. 16, p. 3842–3851, 24 abr. 2013.

Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf304609j>>.

RODRIGUEZ-AMAYA, D. B.; KIMURA, M.; AMAYA-FARFAN, J. J. Fontes Brasileiras de Carotenóides. Tabela Brasileira de Composição de Carotenóides em Alimentos. *Ministerio de Meio Ambiente*, p. 58–59, 2008.

RODRÍGUEZ-BERNALDO DE QUIRÓS, A.; COSTA, H. S. Analysis of carotenoids in vegetable and plasma samples: A review. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 19, n. 2–3, p. 97–111, mar. 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889157505000712>>.

SANGEETHA, R. K.; BHASKAR, N.; BASKARAN, V. Comparative effects of β -carotene and fucoxanthin on retinol deficiency induced oxidative stress in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 331, n. 1–2, p. 59–67, 2009.

SANGEETHA, RAVI KUMAR *et al.* Bioavailability and metabolism of fucoxanthin in rats: structural characterization of metabolites by LC-MS (APCI). *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 333, n. 1–2, p. 299–310, 22 jan. 2010. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11010-009-0231-1>>.

SANTOS, S. D. *et al.* Shrimp Waste Extract and Astaxanthin: Rat Alveolar Macrophage, Oxidative Stress and Inflammation. *Journal of Food Science*, v. 77, n. 7, p. H141–H146, jul. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1750-3841.2012.02762.x>>.

SASAKI, K. *et al.* Effects of fucoxanthin addition to ground chicken breast meat on lipid and colour stability during chilled storage, before and after cooking. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, v. 21, n. 7, p. 1067–1072, 2008.

SATOH, A. *et al.* Preliminary Clinical Evaluation of Toxicity and Efficacy of A New Astaxanthin-rich Haematococcus pluvialis Extract. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, v. 44, n. 3, p. 280–284, 2009. Disponível em: <<http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/jcbrn/44.280?from=CrossRef>>.

SCHUBERT, N.; GARCÍA-MENDOZA, E.; PACHECO-RUIZ, I. Carotenoid composition of marine red algae. *Journal of Phycology*, v. 42, n. 6, p. 1208–1216, 2006.

SHIMIDZU, N.; GOTO, M.; MIKI, W. Carotenoids as Singlet Oxygen Quenchers in Marine Organisms. *Fisheries science*, v. 62, n. 1, p. 134–137, 1996. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/fishsci1994/62/1/62_1_134/_article>.

SHIMODA, H. *et al.* Anti-pigmentary activity of fucoxanthin and its influence on skin mRNA expression of melanogenic molecules. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 62, n. 9, p. 1137–1145, 2010.

SIES, H.; STAHL, W. Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annual Review of Nutrition*, v. 24, p. 173–200, 2004.

SIKORA, E. *et al.* The antioxidant activity of selected cruciferous vegetables subjected to aquathermal processing. *Food Chemistry*, v. 107, n. 1, p. 55–59, mar. 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814607007078>>.

SPILLER, G. A.; DEWELL, A. Safety of an Astaxanthin-Rich Haematococcus pluvialis Algal Extract: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Medicinal Food*, v. 6, n. 1, p. 51–56, mar. 2003.

Disponível em: <<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/109662003765184741>>.

STEWART, J. S. *et al.* Safety assessment of astaxanthin-rich microalgae biomass: Acute and subchronic toxicity studies in rats. *Food and Chemical Toxicology*, v. 46, n. 9, p. 3030–3036, set. 2008. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691508002895>>.

SU, J. *et al.* Fucoxanthin, a marine xanthophyll isolated from *Corticribra weissflogii* ND-8: Preventive anti-inflammatory effect in a mouse model of sepsis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, n. JULY, p. 1–17, 2019.

SUGAWARA, T. *et al.* Lysophosphatidylcholine enhances carotenoid uptake from mixed micelles by Caco-2 human intestinal cells. *Journal of Nutrition*, v. 131, n. 11, p. 2921–2927, 2001.

SUGAWARA, TATSUYA *et al.* Antiangiogenic activity of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 54, n. 26, p. 9805–9810, 2006.

SUZUKI, Y. *et al.* Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Experimental Eye Research*, v. 82, n. 2, p. 275–281, fev. 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001448350500196X>>.

TAVARES, R. S. N. *et al.* Fucoxanthin for topical administration, a phototoxic vs. Photoprotective potential in a tiered strategy assessed by in vitro methods. *Antioxidants*, v. 9, n. 4, 2020.

TEJERA, N. *et al.* Pigmentation, carotenoids, lipid peroxides and lipid composition of skin of red porgy (*Pagrus pagrus*) fed diets supplemented with different astaxanthin sources. *Aquaculture*, v. 270, n. 1–4, p. 218–230, 2007.

TERPENE | CHEMICAL COMPOUND | BRITANNICA. In: ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA, The Editors of. [S.l.: s.n.], 2018. Disponível em: <<https://www.britannica.com/science/terpene>>.

TOMINAGA, K. *et al.* Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects. *Acta Biochimica Polonica*, v. 59, n. 1, p. 43–47, 2012.

TSUNETO, I.; AKIHIKO, T. Effects of Astaxanthin on Eyestrain Induced by Accommodative Dysfunction. 2006, [S.l.: s.n.], 2006.

TURUJMAN, S. A. *et al.* Rapid liquid chromatographic method to distinguish wild salmon from aquacultured salmon fed synthetic astaxanthin. *Journal of AOAC International*, v. 80, n. 3, p. 622–32, 1 maio 1997. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jaoac/article/80/3/622-632/5684273>>.

UCHIYAMA, K. *et al.* Astaxanthin protects β -cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice. *Redox Report*, v. 7, n. 5, p. 290–293, 2002.

UMEHARA, M. *et al.* Inhibition of shoot branching by new terpenoid plant hormones. *Nature*, v. 455, n. 7210, p. 195–200, 2008.

VALDUGA, E. *et al.* Carotenoids production: Microorganisms as source of natural dyes. *Quimica Nova*, v. 32, n. 9, p. 2429–2436, 2009.

VISHNEVETSKY, M.; OVADIS, M.; VAINSTEIN, A. Carotenoid sequestration in plants: The role of carotenoid-associated proteins. *Trends in Plant Science*, v. 4, n. 6, p. 232–235, 1999.

- WANG, C.; ARMSTRONG, D. W.; CHANG, C. D. Rapid baseline separation of enantiomers and a mesoform of all-trans-astaxanthin, 13-cis-astaxanthin, adonirubin, and adonixanthin in standards and commercial supplements. *Journal of Chromatography A*, v. 1194, n. 2, p. 172–177, 2008.
- WIDMER, E. *et al.* Technische Verfahren zur Synthese von Carotinoiden und verwandten Verbindungen aus Oxo-isophoron. I. Modifizierung der Kienzle-Mayer -Synthese von (3 S 3' S)-Astaxanthin. *Helvetica Chimica Acta*, v. 64, n. 7, p. 2405–2418, 4 nov. 1981. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/hlca.19810640749>>.
- WILLSTÄTTER, R.; PAGE, H. J. Untersuchungen über Chlorophyll. XXIV. Über die Pigmente der Braunalgen. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, v. 404, n. 3, p. 237–271, 1914. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jlac.19144040302>>.
- WOLF, G. Retinoids and Carotenoids as Inhibitors of Carcinogenesis and Inducers of Cell-Cell Communication. *Nutrition Reviews*, v. 50, n. 9, p. 270–274, 1992.
- XIAO, H. *et al.* Advances in Studies on the Pharmacological Activities of Fucoxanthin. *Marine drugs*, v. 18, n. 12, p. 1–20, 2020.
- YABUZAKI, J. Carotenoids Database: Structures, chemical fingerprints and distribution among organisms. *Database*, v. 2017, n. 1, p. 1–11, 2017.
- YAMASHITA, E. Astaxanthin as a medical food. *Functional Foods in Health and Disease*, v. 3, n. 7, p. 254–258, 2013.
- YAMASHITA, E. Let astaxanthin be thy medicine. *PharmaNutrition*, v. 3, n. 4, p. 115–122, out. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phanu.2015.09.001>>.
- YAN, X. *et al.* Fucoxanthin as the major antioxidant in hijikia fusiformis, a common edible seaweed. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 63, n. 3, p. 605–607, 1999.
- YOON, H. S.; HACKETT, J. D.; BHATTACHARYA, D. A single origin of the peridinin- and fucoxanthin-containing plastids in dinoflagellates through tertiary endosymbiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 99, n. 18, p. 11724–11729, 3 set. 2002. Disponível em: <<https://www.bloomberg.com/research/stocks/private/snapshot.asp?privcapId=30773>>.
- YU, R. X. *et al.* Effects of fucoxanthin on proliferation and apoptosis in human gastric adenocarcinoma MGC-803 cells via JAK/STAT signal pathway. *European Journal of Pharmacology*, v. 657, n. 1–3, p. 10–19, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.12.006>>.
- YUAN, J.-P.; GONG, X.-D.; CHEN, F. Separation and Analysis of Carotenoids and Chlorophylls in Haematococcus lacustris by High-Performance Liquid Chromatography Photodiode Array Detection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 45, n. 5, p. 1952–1956, maio 1997. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf970002b>>.
- ZARAGOZÁ, M. C. *et al.* Toxicity and antioxidant activity in vitro and in vivo of two Fucus vesiculosus extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 56, n. 17, p. 7773–7780, 2008.
- ZHAO, D. *et al.* Effects of heating, aerial exposure and illumination on stability of fucoxanthin in canola oil. *Food Chemistry*, v. 145, p. 505–513, 2014. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.08.045>>.

ZHU, C. *et al.* Metabolic engineering of ketocarotenoid biosynthesis in higher plants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 483, n. 2, p. 182–190, mar. 2009. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2008.10.029>>.

ZHU, Y. *et al.* Effects of fucoxanthin on autophagy and apoptosis in SGC-7901 cells and the mechanism. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 119, n. 9, p. 7274–7284, 2018.