

Discente: Paola Dias de Oliveira

Orientadora: Dra. Ana Camila Micheletti

Co- orientadora: Dra. Gláucia Braz Alcântara

Co- orientador: Dr. Adilson Beatriz

Estudo do mecanismo de ação antibiótica de ω - aminoalcooxilxantonas sobre *Staphylococcus aureus* utilizando análise de metabolômica por RMN e Quimiometria.

Resumo: A resistência bacteriana aos antibióticos é uma das maiores preocupações dos órgãos de saúde e é de extrema importância a descoberta de novos fármacos para combater esse problema. Estudos anteriores relataram a excelente atividade de ω - aminoalcooxilxantonas derivadas da liquexantona sobre cepas bacterianas resistentes, o que torna essa classe de compostos promissora na busca de novos agentes antimicrobianos. Determinar o mecanismo pelo qual os compostos ativos afetam as bactérias também é uma prioridade, e ensaios fenotípicos são geralmente utilizados para avaliar os efeitos dos antimicrobianos na membrana celular, no DNA ou na síntese de proteínas. No entanto, esses métodos demandam tempo, pessoal e equipamento especializado, com custos mais elevados. Nesse cenário, a metabolômica se apresenta como uma alternativa mais rápida e menos onerosa a esse processo, podendo identificar o modo de ação de fármacos cujos efeitos são mediados por alterações metabólicas. Assim, o objetivo desse trabalho foi realizar a análise metabolômica por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), de culturas de *Staphylococcus aureus* na presença de 4 antibióticos comerciais com diferentes modos de ação (ampicilina, ciprofloxacina, canamicina e tetraciclina), e também de 3 ω -aminoalcooxilxantonas, a fim de investigar as mudanças metabólicas causadas pelos antibióticos e inferir o mecanismo de ação dos derivados xantônicos. Foram sintetizadas 3 ω -aminoalcooxilxantonas derivadas da liquexantona, um produto natural isolado de liquens, por método já descrito na literatura. Culturas de uma cepa comercial de *S. aureus* (NEWP0023) foram tratadas com os antibióticos e com os compostos sintetizados por 1 hora. Após este período, as células bacterianas foram retiradas do meio de cultura, lisadas para extração dos metabólitos intracelulares, e analisadas por RMN de ^1H , por meio da sequência de pulsos NOESYGPPR1D, e RMN bidimensional. Para cada tratamento, além de um branco, foram realizadas 10 replicatas. Os dados de RMN de ^1H foram submetidos a Análise de Componentes Principais (PCA) para examinar os perfis metabolômicos específicos a cada tratamento. Com relação aos antibióticos comerciais, não foi observada uma separação clara entre os grupos após a análise estatística, o que dificultou a avaliação das diferenças entre os grupos e, assim, a continuidade na compreensão do mecanismo dos compostos sintetizados. Entretanto, as ω -aminoalcooxilxantonas apresentaram maior homogeneidade em seus grupos, o que levou a crer que pode ter havido influência de fatores relacionados ao preparo das amostras dos antibióticos comerciais. Sendo assim, novas replicatas estão sendo preparadas, com maior controle de variáveis como tempo de incubação, a fim de obter um modelo confiável. Como perspectiva, após o término das análises das novas

replicatas, esperamos obter um bom modelo para inferir o mecanismo de ação das ω -aminoalcooxilxantonas, com base nos dados de RMN de ^1H , RMN bidimensional e apoio da literatura.

Palavras Chaves: Mecanismo de ação antibacteriano; antibióticos; xantonas; metaboloma, RMN