

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/07/2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

Graciele Ribeiro de Moraes

Investigação de Curcuminoides Monocetônicos como Agentes
Antibacterianos

São José do Rio Preto - SP

2022

Graciele Ribeiro de Moraes

Investigação de Curcuminoides Monocetônicos como Agentes
Antibacterianos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Microbiologia, junto ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Orientador: Prof. Dr. Luis Octávio Regasini

São José do Rio Preto - SP

2022

M827i	Moraes, Graciele Ribeiro de Investigação de Curcuminoides Monocetônicos como Agentes Antibacterianos / Graciele Ribeiro de Moraes. -- , 2022 151 p. : il., tabs., fotos Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, Orientadora: Prof. Dr. Luis Octávio Regasini 1. Curcumina. 2. Curcuminóide. 3. Antibacteriano. 4. Membrana bacteriana. 5. Antibiofilme. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Graciele Ribeiro de Moraes

**Investigação de Curcuminoides Monocetônicos como Agentes
Antibacterianos**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Microbiologia, junto ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Luis Octávio Regasini (Orientador)

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Prof. Dra. Janaina de Cássia Orlandi Sardi

Universidade de Cuiabá – UNIC

São José do Rio Preto - SP

30 de Junho de 2022

Peça a Deus que abençoe os seus planos, e eles darão certo.

Provérbio 16:3

Dedico este trabalho principalmente a **Deus**, à toda a minha família, especialmente, a minha mãe **Clélia Ribeiro de Moraes** e ao meu pai **Edesildo Peres**, meu avô, **Manoel Ireno de Moraes** e ao meu irmão, **Thayrone Moraes da Costa**.

AGRADECIMENTO

Primeiramente gostaria de agradecer a **Deus**, pela minha vida, pelas conquistas, por me ajudar sempre em todos os momentos, por realizar meus sonhos e por me proporcionar uma vida abundante.

A minha mãe **Clélia Ribeiro de Moraes** que do jeito dela me apoia, não é de elogiar a gente, mas para outras pessoas adora falar dos seus filhos, ao meu pai **Edezildo Perez** que mesmo não podendo vivenciar esse momento tenho certeza que se estivesse vivo iria se alegrar muito da minha trajetória e ao meu irmão, **Thayrone Moraes da Costa** que vibra com as minhas conquistas e diz que sou a melhor irmã do mundo quando trago comida para ele, sei lá a quem puxou!

A toda a minha família, em especial a minha tia **Suzana Ribeiro de Moraes** que sempre diz: Você é inteligente, consegue, até hoje me pergunto da onde ela tirou isso. Aos meus avós **Manoel Ireno de Moraes** e **Ana Ribeiro de Moraes** que cuidaram de mim, em especial ao meu vô que me incentivou a estudar, se ele estivesse presente estaria com lágrimas nos olhos por ver que levei a sério o seu conselho. A família do meu pai que são a representação dele aqui na terra, em especial aos meus tios **Sandra, Beto e Cida** por todo carinho que me dão mesmo morando longe.

A minha família espiritual que sempre me apoiou de forma maravilhosa, graças a essa família que me acolheu quando mudei para Araçatuba, eu pude viver momentos incríveis que ficaram na minha memória enquanto viver, que tempos! Aos meus pastores de Araçatuba **Alfredo de Souza Nogueira** e **Thelma de Souza Soccio Nogueira** por sempre me orientar sabiamente, pelas ministrações, cuidado e muitas vezes pela ajuda financeiramente. Se hoje sou o que sou, em parcela, devo a eles, fica minha eterna gratidão. Aos pastores **Júlio César Mouro** e **Vilma Celestina Viana Mouro** que me receberam de uma forma sensacional em São José do Rio Preto, que casal! Me deram todo o suporte necessário em muitas coisas, muito obrigada pela linda disposição em servir as pessoas.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Luis Octávio Regasini**, por ter me aceitado como orientada, mesmo eu falando que não tinha experiência nenhuma em bancada de laboratório, pesquisa ou como era ser uma pós-graduanda, crua de tudo rsrsrs ele aceitou o desafio, coitado foi corajoso. Isso ficará na minha memória e como forma de agradecimento a essa confiança depositada, eu procurei me esforçar ao máximo para

aprender, quer dizer, ainda estou no processo, mas enquanto muitos disseram NÃO, você disse SIM, obrigada pelo crédito cedido. No começo não entendemos muito porque algumas portas se fecham e isso traz tristeza ao nosso coração, mas hoje vejo que essas portas fechadas me levaram a caminhos melhores do que a minha própria perspectiva imaginava. Hoje não me vejo fazendo outro tipo de pesquisa e sim eu me apaixonei completamente pelo meu trabalho. Eu já era apaixonada pelo submundo dos microrganismos, mais através a sua orientação descobri que aquela tal Química Medicinal que parecia um monstrinho da goiaba verde não é tão monstrinho assim e até que eu gosto, vai entender isso !!!!

Muito obrigada a **Profa. Dra. Cristiane Duque** pela parceria e por me receber tão bem em seu Laboratório de Cultura de Células (FOA) UNESP – Araçatuba e por sempre estar disponível para esclarecer minhas dúvidas. Aos alunos **Jesse Augusto Pereira** e **Vanessa Rodrigues dos Santos** que foram uma graça, explicando todo o processo de ensaio e tirando todas as dúvidas (Olha que eu perguntei hein, meu Deus), fica aqui o meu muito obrigado, vocês são demais.

Aos meus colegas de **Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos** por todo o auxílio laboratorial, pela contribuição no meu conhecimento científico e claro pelas risadas e brincadeiras porque nem só de trabalho vive um Ser humaninho. Em especial ao **Diniz**, que deu um primeiro norte a síntese dos compostos, a **Me. Leticia** que me ajudou muito esclarecendo os meus porquês e contribuiu muito a minha rota sintética, Lê se eu pudesse enviaria todo mês um fadinho de cerveja para você como forma de agradecimento. A **Me. Ligia** que ajudou nesse processo de aprendizado e gente eu perturbei essa menina rsrs, a **Geovana** e outros momento bons!

Gostaria de agradecer aos meus amigos da vida, em especial as minhas melhores amigas **Rebeca Fabris**, **Kelen Zurdo** e **Aline Tabata**, o que seria de mim sem vocês? Sempre me dando total apoio nos meus sonhos e conquistas, me ouviram, me aconselharam, me deram força e ombro amigo em dias de chororô, fica o meu mais sincero agradecimento. Gostaria de agradecer a **Priscila** por aceitar dividir seu apartamento comigo, graças a ela consegui sobreviver em Rio Preto e a **Ana Lídia** que chegou depois e agregou a casa das ricas, nunca vou esquecer o dia que eu disse que iria virar a noite escrevendo o meu projeto e ela apareceu com uma sacola contendo

salgadinhos, balas e chocolates e me deu dizendo que se eu fosse virar a noite, precisava me alimentar rsrsrs.

As minhas queridas **Maria Otília** (Tilinha) e **Maria Teresa** que me apoiaram financeiramente por um tempo, no qual foi um divisor para meu progresso no estudo, só tenho que agradecer a elas, afinal nem nós conhecíamos direito na época e mesmo assim resolveram me ajudar, depois viramos amigas é claro. Em especial a Tilinha que sempre me envia mensagens quando eu estava em Rio Preto perguntando sobre o meu bem-estar.

Em especial a Profa. **Dra. Rossana Abud Cabrera Rosa** que foi minha professora e coordenadora na graduação do Unisaesiano, essa mulher é incrível, ela me instrui no curso, me ajudou a conseguir bolsa e graças a ela tive a oportunidade de concluir meus estudos, ou seja, me ajudou absurdamente e esse mestrado só é possível porque lá atrás ela me estendeu a mão. Eu me lembro como se fosse hoje do dia que perguntei a ela: Rô porque você me ajuda tanto e ela respondeu: Porque eu quero que você seja a melhor bióloga! Isso me marcou profundamente, então Rô sempre terei um carinho especial por você.

Ao Prof. **Dr. Carlos Henrique Gomes Martins** e a aluna **Mariana Brentini Santiago** do laboratório de Testes Antimicrobianos, Instituto Ciências Biomédicas – ICBIM da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, muito obrigada parceria.

Ao Prof. **Dr. Henrique Ferreira** e ao doutorando Guilherme Dilarri do Departamento de Bioquímica e Microbiologia IB – UNESP Câmpus de Rio Claro.

Ao Prof. **Dr. Fernando R. Pavan** e seus alunos do laboratório de pesquisa em tuberculose - Departamento de Ciências Biológicas UNESP câmpus Araraquara – SP.

A profa. **Dra. Janaina de Cássia Orlandi Sardi** e seu aluno **Diego** do laboratório de biociência – Universidade de Cuiabá – MT, muito obrigada pela parceria.

Agradeço aos parceiros, como a **Profa. Dra. Eleni Gomes**, por todo suporte oferecido nas análises de Cromatografia em fase reversa, CLAE

Ao **Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular**, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, UNESP/São José do Rio Preto (FAPESP – Processo nº 2009/53989-4), especialmente, ao **Dr. Fábio Moraes**, pela realização dos experimentos de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao **Instituto de Biociência, Letras e Ciências Exatas (IBILCE)**, por entrar na minha história e agradeço aos **docentes** do Programa de Pós-graduação em Microbiologia que fizeram parte da minha formação e por transmitirem seus conhecimentos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de **Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001** pela bolsa concedida e a **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo auxílio financeiro ao laboratório, sem as agências de fomentos não conseguiríamos realizar nossas pesquisas.

À **comissão Examinadora** pela disponibilidade e aceite em participar desse desafio, muito obrigada.

RESUMO

Infecções bacterianas constituem um grande problema de saúde em todo o mundo, o qual é agravado pela resistência aos antibacterianos. A busca por novos agentes vem sendo um desafio e os produtos naturais têm sido fonte de descobertas de novas substâncias bioativas. A curcumina exhibe destaque por suas propriedades terapêuticas, entretanto com algumas limitações em sua estrutura. Nesse contexto, a simplificação molecular pode conduzir análogos mais potente. Portanto, para esse trabalho, uma série de curcuminoides monacetônicos foram planejados, sintetizados, caracterizados e investigados contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas de importância clínica. Foram sintetizados 14 compostos, dentre eles 13 totalmente inéditos na literatura. Os análogos foram caracterizados por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , os valores de $\log P_{\text{o/w}}$ foi entre 1,55 a 3,36, com grau de pureza de 95,9 a 99,0%, o que confirma que a estrutura planejada foi formada. Entre a série, o análogo GRM12 obteve ação de amplo espectro pois exibiu atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas com valores de CIM de 3 a 60 μM . Outro fator importante foi a ação contra cepas resistentes, inclusive muitas delas, resistente a várias classes de antibióticos. O GRM12 exibiu uma CIM de 1 a 79 μM , valor igual ou próximo à tetraciclina, somente contra *P. aeruginosa* (ATCC 27453) o GRM12 foi fracamente ativo com uma CIM 1.000 μM . No estudo *in silico*, foi analisado padrões físico-químicos do GRM12, o que é crucial para molécula em fase experimental. Neste mesmo ensaio utilizamos a plataforma computacional (SwissTargetPrediction) para elucidar possíveis mecanismo de ação, no qual projetou forte interação com protease, enzima apagadora e quinase bacteriana. Com essa investigação esclarecemos pontos justificáveis a CIM tão baixo. No ensaio de permeação de membrana o GRM12 apresentou 75% de dano a membrana de *S. aureus* (ATCC 29213), o que pode associar ação desse análogo na ruptura da membrana bacteriana. Em teste de citotoxicidade *in vivo* para *Galleria mellonella*, o GRM12 não demonstrou toxicidade nas concentrações testadas, contribuindo no seguimento para outros ensaios. O biofilme é um mecanismo desafiador para inserção de antibióticos convencionais por decorrência da sua matriz muito bem organizada, tornando rígido a sua erradicação, entretanto o GRM12 foi capaz de inibir o biofilme formado em 50% contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas tendo uma ação bacteriostático contra a biomassa. Em contrapartida, a curva de morte bacteriana provocada pelo GRM12 foi igual ou menor aos fármacos, como vancomicina e tetraciclina, validando o GRM12 a um candidato promissor para futuros ensaios. Dentre a série de curcuminoides monacetônicos, outros compostos foram fortemente ativos. O GRM01, obteve atividade contra *H. pylori* (ATCC43526) com uma CIM 44 μM , GRM03 e GRM11 apresentaram atividade antibacteriana contra *H. pylori* (ATCC43526) e a cepa resistente MRSA (ATCC BAA44) com CIM entre 39 e 177 μM , respectivamente. Portanto, conclui-se que a simplificação molecular ocasionou curcuminoides ativos, corroborando o potencial da curcumina como um protótipo no planejamento de substância com competências antibacterianas. Um análogo com característica de amplo espectro em sua bioatividade e padrões mínimos predefinidos para viabilizar um futuro candidato a fármaco.

Palavras-chave: Curcumina, curcuminóide, síntese, antibacteriano, membrana bacteriana, antibiofilme, citotoxicidade.

ABSTRACT

Bacterial infections are a major health problem worldwide, compounded by resistance to antibacterials. The search for new agents has been a challenge and natural products have been the origin of discoveries of new bioactive substances. Curcumin stands out for its therapeutic properties, but with some limitations in its structure. In this context, molecular simplification can lead to more potent analogues. Therefore, for this work, a series of monocarbonyl curcuminoids was designed, synthesized, characterized and investigated against Gram-positive and Gram-negative bacteria of clinical importance. The 14 compounds were synthesized, among them 13 completely unpublished in the literature. The ^1H NMR and ^{13}C NMR characterized the analogs, and the log $P_{\text{o/w}}$ values were between 1.55 to 3.36, with a purity degree of 95.9 to 99.0%, which confirms that the structure plane was formed. Among the series, the GRM12 analog obtained broad-spectrum action, exhibiting activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria with MIC values from 3 to 60 μM . Another relevant factor was the action against resistant strains, including many of them, resistant to several classes of antibiotics. GRM12 exhibited a MIC of 1 to 79 μM , equal to or close to tetracycline, only against *P. aeruginosa* (ATCC 27453) was GRM12 weakly active with a MIC of 1000 μM . In the *in silico* study, physicochemical patterns of GRM12 were analyzed, which is crucial for a molecule in the experimental period. In this same assay, we used the computational platform (SwissTargetPrediction) to elucidate possible mechanisms of action, in which it projected a strong interaction with protease, eraser enzyme and bacterial kinase. With this investigation, we explain points that are justifiable for such a low MIC. In the membrane permeation test, GRM12 showed 75% damage to the membrane of *S. aureus* (ATCC 29213), which may associate the action of this analogue in the rupture of the bacterial membrane. In an *in vivo* cytotoxicity test for *Galleria mellonella*, GRM12 did not demonstrate toxicity at the tested concentrations, contributing to the follow-up of other assays. The biofilm is a challenging mechanism for the insertion of conventional antibiotics due to its very well organized matrix, making its eradication rigid, however, the GRM12 was able to inhibit the biofilm formed by 50% against Gram-positive and Gram-negative bacteria having a bacteriostatic action against biomass. In contrast, the bacterial death curve caused by GRM12 was equal to or lower than drugs such as vancomycin and tetracycline, validating GRM12 as a promising candidate for future trials. Among the series of monocarbonyl curcuminoids, other compounds were strongly active. GRM01, showed activity against *H. pylori* (ATCC43526) with a MIC 44 μM , GRM03 and GRM11 showed antibacterial activity against *H. pylori* (ATCC43526) and the MRSA resistant strain (ATCC BAA44) with MIC between 39 and 177 μM , respectively. Therefore, it is concluded that molecular simplification leads to active curcuminoids, corroborating the potential of curcumin as a prototype in the design of a substance with antibacterial competencies. An analog with a broad spectrum characteristic in its bioactivity and predefined minimum standards to enable a future drug candidate.

Keywords: Curcumin, curcuminoid, synthesis, antibacterial, bacterial membrane, antibiofilm, cytotoxicity.

LISTA DE FIGURAS

CAPITULO I

Figura 1 Estruturas da parede celular de espécies bacterianas Gram-negativas e Gram-positivas.....	38
--	----

CAPITULO II

Figura 1. Substância majoritária dos Rizomas de <i>Curcuma longa</i>	51
Figura 2. Planejamento estrutural dos análogos monocetônicos.....	58
Figura 3. Gráfico representativo BOILED - Egg.....	71
Figura 4. Principais classe-alvos de ação para o GRM12.....	72
Figura 5. Microscopia de fluorescência da membrana citoplasmática, barra de escala 5µm com ampliação de 100x.....	75
Figura 6. Porcentagem de permeabilidade células com membranas danificadas.....	76
Figura 7. Efeito do GRM 12 sobre o biofilme de <i>S. aureus</i> resistente a meticilina.....	78
Figura 8. Efeito da vancomicina sobre o biofilme de <i>S. aureus</i> resistente a meticilina....	78
Figura 9. Efeito do GRM 12 sobre o biofilme de <i>S. aureus</i> suscetível a meticilina.....	79
Figura 10. Efeito da tetraciclina sobre o biofilme de <i>S. aureus</i> suscetível a meticilina..	79
Figura 11. Efeito do GRM 12 sobre o biofilme de <i>Enterococcus faecium</i>	80
Figura 12. Efeito da tetraciclina sobre o biofilme de <i>Enterococcus faecium</i>	80
Figura 13. Efeito do GRM 12 sobre o biofilme de <i>Escherichia coli</i> resistente.....	81
Figura 14. Efeito da tetraciclina sobre o biofilme de <i>Escherichia coli</i> resistente.....	81
Figura 15. Efeito do GRM 12 sobre o biofilme de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	82
Figura 16. Efeito da tetraciclina sobre o biofilme de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	82
Figura 17. Avaliação da cinética de morte do GRM 12 nas concentrações 1x e 2x CIM e a vancomincina para <i>S. aureus</i> suscetível a meticilina no período de 24 horas.....	84
Figura 18. Avaliação da cinética de morte do GRM 12 nas concentrações 1x e 2x CIM e a vancomincina para <i>S. aureus</i> resistente a meticilina no período de 24 horas.....	84
Figura 19. Avaliação da cinética de morte do GRM 12 nas concentrações 1x e 2x CIM e a tetraciclina para <i>Enterococcus faecium</i> no período de 24 horas.....	85
Figura 20. Avaliação da cinética de morte do GRM 12 nas concentrações 1x e 2x CIM e a tetraciclina para <i>Escherichia coli</i> no período de 24 horas.....	85
Figura 21. Avaliação da cinética de morte do GRM 12 nas concentrações 1x e 2x CIM e a tetraciclina para <i>Klebsiella pneumoniae</i> no período de 24 horas.....	86

CAPITULO III

APÊNDICE I

Figura 1. Espectro de RMN ^1H do composto GRM01 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	119
Figura 2. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM01 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	120
Figura 3. Espectro de RMN ^1H do composto GRM02 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	121
Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM02 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	122
Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto GRM03 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	123
Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM03 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	124
Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto GRM04 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	125
Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM04 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	126
Figura 9. Espectro de RMN ^1H do composto GRM05 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	127
Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM05 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	128
Figura 11. Espectro de RMN ^1H do composto GRM06 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	129
Figura 12. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM06 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	130
Figura 13. Espectro de RMN ^1H do composto GRM07 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	131
Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM07 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	132
Figura 15. Espectro de RMN ^1H do composto GRM08 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	133
Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM08 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	134
Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto GRM09 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	135
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM09 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	136
Figura 19. Espectro de RMN ^1H do composto GRM10 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	137
Figura 20. Espectro de RMN ^1H do composto GRM11 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	138
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM11 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	139
Figura 22. Espectro de RMN ^1H do composto GRM12 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	140
Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM12 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	141
Figura 24. Espectro de RMN ^1H do composto GRM13 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	142
Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM13 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	143
Figura 26. Espectro de RMN ^1H do composto GRM14 (600 MHz; DMSO- <i>d</i>)	144

Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C do composto GRM14 (150 MHz; DMSO- <i>d</i>)	145
Figura 28. Cromatograma de CLAE da GRM01 a 254nm.....	146
Figura 29. Cromatograma de CLAE da GRM02 a 254nm.....	147
Figura 30. Cromatograma de CLAE da GRM03 a 254nm.....	148
Figura 31. Cromatograma de CLAE da GRM04 a 254nm.....	149
Figura 32. Cromatograma de CLAE da GRM05 a 254nm.....	150
Figura 33. Cromatograma de CLAE da GRM06 a 254nm.....	151
Figura 34. Cromatograma de CLAE da GRM07 a 254nm.....	152
Figura 35. Cromatograma de CLAE da GRM08 a 254nm.....	153
Figura 36. Cromatograma de CLAE da GRM09 a 254nm.....	154
Figura 37. Cromatograma de CLAE da GRM11 a 254nm.....	155
Figura 38. Cromatograma de CLAE da GRM12 a 254nm.....	156
Figura 39. Cromatograma de CLAE da GRM13 a 254nm.....	157
Figura 40. Cromatograma de CLAE da GRM14 a 254nm.....	158
Figura 41. Espectrometria de massa GRM01.....	159
Figura 42. Espectrometria de massa GRM02.....	159
Figura 43. Espectrometria de massa GRM 03.....	160
Figura 44. Espectrometria de massa GRM 04.....	160
Figura 45. Espectrometria de massa GRM 05.....	161
Figura 46. Espectrometria de massa GRM 06.....	161
Figura 47. Espectrometria de massa GRM 07.....	162
Figura 48. Espectrometria de massa GRM 08.....	162
Figura 49. Espectrometria de massa GRM 09.....	163
Figura 50. Espectrometria de massa GRM 10.....	163
Figura 51. Espectrometria de massa GRM 11.....	164
Figura 52. Espectrometria de massa GRM 12.....	164

LISTA DE ESQUEMA

CAPITULO II

Esquema1. Síntese de curcuminoides monocetônico monossustituído disubstituído.....	90
---	----

LISTA DE TABELA

CAPITULO II

Tabela 1. Análises de coeficiente de partição entre <i>n</i> -octanol e água ($\log P_o / w$), pureza e Massa Molar.....	60
Tabela 2. Análise <i>in silício</i> de classe-alvo pela plataforma (SwissTargetPrediction) ...	62
Tabela 3. Determinação de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (MBC) estão em μM para cada composto contra as bactérias testadas.....	64
Tabela 4. Determinação de Concentração Inibitória Mínima (CIM) em μM	65
Tabela 5. Determinação de Concentração Inibitória Mínima (CIM) em μM em bactérias resistentes.....	65
Tabela 6. Preditivos <i>in silico</i> (SwissADME) para GRM12.....	69
Tabela 7. Estrutura de intermediário e curcuminoides monocetônicos.....	92

LISTA DE GRÁFICO

CAPITULO II

Gráfico 1. Ensaio de citotoxicidade em diferentes concentrações do curcuminoide monocetônico (GRM12) e clorexidina (CHX) na viabilidade de células de queratinócitos (HaCat). Os resultados são expressos como médias $\pm$ D.....87

Gráfico 2. Ensaio de toxidade em diferentes concentrações do curcuminoide monocetônico GRM12 em *Galleria mellonella*.....88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADME: Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

ATP: Adenosina trifosfato

BH: Barreira hematocenfálica

CGN: Curcuminoide nitrofurânico guaiacólico

CI₅₀: Concentração inibitória para 50%

CIM: Concentração inibitória mínima

CIM₉₀: Concentração inibitória para 90%

DMSO-d₆: Dimetilsulfóxido hexadeuterado

EMA: European Medicines Agency

FOA: Faculdade de Odontologia de Araçatuba

GI: Gastrointestinal

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

LAQ: Laboratório de Antibióticos e Quimioterápicos

Log *Po/w*: Logaritmo do coeficiente de partição *n*-octanol/water

MDR: Multidrug Resistant

MSSA: *Staphylococcus aureus* suscetível

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina

P-gp: Glicoproteína P

PSA: Superfície polar

REMA: Ensaio de microtitulação resazurina

RMN- ¹H: Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN- ¹³C: Ressonância magnética nuclear de carbono Treze

TPSA: Área de superfície polar topológica

Sumário

CAPITULO I

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Aspectos gerais dos microrganismos.....	18
1.2 Resistência bacteriana.....	22
REFERÊNCIAS.....	26

CAPITULO II

1. INTRODUÇÃO.....	34
1.1 Ação Antimicrobiana da Curcumina e Curcuminoides.....	34
1.2 Mecanismo antibacteriano da curcumina.....	37
2. PLANEAMENTO MOLECULAR.....	40
3. OBJETIVOS.....	41
3.1 Geral.....	41
3.1.2 Especifico.....	42
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
4.1 Química.....	42
4.1.2. Relação de log <i>P in silico</i> (SwissADME) e Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)	42
4.2 Atividade biológica.....	44
4.2.1 Classe-alvo <i>in silício</i> antibacteriano dos curcuminoides monocetônicos.....	44
4.2.2 Atividade antibacteriana.....	45
4.3 Propriedades <i>in silico</i> : físico-químicas, <i>drug-likeness</i> e farmacocinéticas obtidas pelo SwissADME do GRM12.....	51
4.3.1 Investigação <i>in silício</i> pelo SwissTargetPrediction de mecanismo de ação para GRM12.....	55
4.3.2 Ensaio de Permeabilidade de Membrana com <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 29213)	57
4.3.3 Ensaio de Antibiofilme.....	60
4.3.4 Cinética de morte.....	66
4.4 Teste de citotoxicidade.....	69
4.4.1 Ensaio em células queratinócitos (HaCat)	69

4.4.2 Citotoxicidade <i>Galleria mellonella</i>	70
5. CONCLUSÃO.....	72
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	73
6.1 Químico.....	73
6.1.2 Cromatografia em Coluna de Fase Normal (CC-FN) e Cromatografia de gel permeação em Sephadex ® LH20.....	76
6.1.3 Coeficiente de partição (n-octanol/água) medido pelo método Cromatografia líquida de Alta Eficiência (CLAE)	76
6.2 Ferramenta computacional.....	77
6.3 Procedimentos biológicos.....	77
6.3.1 Cepas microbianas padrão e condições de crescimento.....	77
6.3.2 Triagem dos compostos quanto à atividade antibacteriana.....	78
6.3.3 Atividade antibacteriana contra <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (BAA 44) - MRSA e <i>Staphylococcus aureus</i> suscetível à meticilina (ATCC 6538) – MSSA.....	79
6.3.4 Atividade antibacteriana contra cepa de <i>H. pylori</i> (ATCC43526)	80
6.3.5 Atividade antibacteriana contra cepa resistente Gram-positivas e Gram-negativas	80
6.4 Ensaio de permeação em membrana de <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC29213)	81
6.5 Ensaio antibiofilme.....	82
6.6 Cinética bacteriana.....	84
6.7 Ensaio toxicidade contra queratinócitos humanos (HaCaT).....	85
6.7.1. Ensaio de toxicidade contra <i>Galleria mellonella</i>	85
REFERÊNCIA.....	87
 CAPITULO III	
APÊNDICE.....	101
1. Dados de espectroscopia.....	102

Capítulo I

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais dos microrganismos

As bactérias são organismos unicelulares simples e procariontes, pois não possuem núcleo definido, nem organelas membranosas. Elas podem ser classificadas de acordo com seu aspecto morfológico como: Coco, bacilo, espirilo, espiroqueta, bactéria apendiculada e filamentosa (BEGG & DONACHIE, 1985; POINDEXTER, 1981; STACKEBRANDT & WOESE, 1979; HEDLUND et al., 1996; TAMAMES et al., 2001).

Com relação à identificação das espécies, é possível observar uma gama de características morfológicas e fisiológicas que diferenciam esses microrganismos como: Forma, endósporo, flagelos, corpos de inclusão, cor, dimensões, crescimento em várias temperaturas, valores de pH, concentrações de soluto ou condições atmosféricas, exemplo: Aeróbio e anaeróbico, desenvolvimento à presença de várias substâncias, como agentes antimicrobianos, metabolização de compostos e atividade enzimática (VAN DAMME et. Al., 1996; MAKI et al., 2000; MACNAB, 2003).

Os principais componentes bacterianos são parede celular, membrana citoplasmática, nucleóide, citoplasma, plasmídeo e ribossomo. Procariontes constituem o Reino Monera, algumas espécies causam doenças e outras são importantes para equilíbrio ecológico e de relevância industrial (WHITAKER, 1969; WOESE et al., 1990; MAKI et al., 2000; BARCO et al., 2020). A parede celular dos organismos procariotos é constituída por peptidoglicano, um polissacarídeo derivado de dois monossacarídeos, *N*-acetilglicosamina e ácido *N*-acetilmurâmico, além dos aminoácidos, *L*-alanina, ácido *D*-glutâmico e *L*-lisina dividindo as bactérias em dois grupos: Gram-positiva e Gram-negativa, que podem ser diferenciadas por meio da técnica de coloração de Gram (GRAM 1884; SCHLEIFER e KANDLER, 1972; VOLLMER et al., 2008).

Nas bactérias Gram-negativas contam com uma proteção extra, a lipopolissacarídeo (LPS), formada por fosfolipídeos e proteínas, corando-se rosa pela coloração de Gram (SCHLEIFER; KANDLER, 1972; GRAM, 1884; SNIJDER et al., 1999; RAETZ; WHITFIELD, 2002; GRONOW; BRADE, 2001).

Na membrana externa, o LPS atua como uma ancora hidrofóbica e desempenha uma função importante como forma de proteção com uma ampla cadeia de polissacarídeo constituída pelo *O*-antígeno e núcleo interno, lipídio A (RAETZ; WHITFIELD, 2002; GRONOW; BRADE, 2001).

As bactérias Gram-negativas são envolvidas por duas membranas, interna e externa, separadas pelo periplasma, um compartimento celular aquoso, sendo mais viscoso que o citoplasma, o que permite as bactérias Gram-negativas captar enzimas degradantes que são potencialmente prejudiciais à célula (MULLINEAX et al., 2006).

O LPS e seus componentes são sintetizados no citoplasma em unidades separadas e transportados até a parte externa da membrana pelo transportador ABC (RAETZ; WHITFIELD, 2002). As proteínas destinadas ao periplasma ou membrana externa são sintetizadas de forma precursora com uma sequência de sinal no amino terminal, essa sucessão de sinal direciona para translocação do citoplasma (DRIESSEN e NOUWEN, 2008).

O meio de transporte e catálise realizado por *Escherichia coli* na membrana interna, ocorre por meio de proteínas translocase formada pelo complexo SecA, usando a força próton-motriz e adenosina trifosfatase (ATPase), no qual impulsiona a reação de translocação formando um sistema chamado SecYEG (BERG et al., 2004; ZIMMER et al. 2008; SANGANNA et al., 2019).

Essa interação de SecA se dissocia do SecYEG após a hidrólise de ATP e se une ao citoplasma e pode juntar-se a ciclos de translocação adicionais. Todo esse processo dinâmico continua até que a estrutura polipeptídica completa passe pelo canal membranal (GOURIDIS et al., 2013; BAUER et al 2014; YOUNG e DUONG, 2019).

Portanto, com relação ao tráfico e integração da membrana interna e externa ainda existem alguns pontos a serem compreendidos. Contudo a integração de transporte entre as membranas é utilizada uma sinergia de proteínas periplasmáticas que realizam esse transporte (MATSUYAMA et al.,1995; TANAKA et al., 2001).

As subunidades de proteínas de superfície, como pili, são direcionadas e montadas por meio de vias específicas de chaperonas (KLEMM; CHRISTIANSEN, 1990; THANASSI et al., 1998). O gene *imp* está presente em uma ampla gama de bactérias Gram-negativas e envolvida em proteína da biogênese do envoltório celular, sendo essencial para viabilidade celular (SAMPSON et al. 1989; BRAUN; SILHAVY, 2002).

Os *Omps* são genes que codificam as porinas de membrana externa, essas proteínas transmembranares são responsáveis pela difusão de pequenos metabólitos, como: mono e dissacarídeos e aminoácidos por meio da membrana. As *OmpF* e *OmpC* são características em *E.coli* e as *OmpK35*, *OmpK36* e *OmpK37* em *Klebsiella*

pneumoniae (COWAN et al. 1992; SIMÕES, 2013). As chaperonas trabalham para evitar o dobramento incorreto ou agregação de proteínas inativas para microrganismo, um exemplo: As proteínas periplasmáticas que contêm ligações dissulfeto, recorrem à dissulfeto oxidase periplasmática produzida pela proteína DsbA para o dobramento correto. Na falta de DsbA, a protease periplasmática/chaperona DegP codificada pelo gene *HtrA* pode substituir e evitar esse dobramento incorreto (SPIESS et al. 1999; TAN et al., 2004). Em bactérias Gram-negativas, a incorporação de pontes dissulfeto ocorre no compartimento periplasmático, organizada pela maquinaria Dsb, que é bem caracterizada em *E. coli* (HATAHET et al. 2014; KADOKURA & BECKWITH, 2010).

Em bactérias Gram-positivas a parede celular é composta por uma camada bem espessa de peptidoglicano e algumas espécies apresentam o ácido diaminopimélico (DAP) e outra lisina em vez de DAP. Essa camada formada por ligações cruzadas e por uma curta ponte de interpeptídica, ácidos teicóicos no qual estão ligados nos ácidos lipoteicóicos e ancorados aos grupos de cabeça dos lipídios da membrana, essa estrutura coram - se de roxo pelo processo de coloração de Gram (SCHLEIFER; KANDLER, 1972; GRAM, 1884; NEUHAUS, 2003; VOLLMER et al., 2008).

Os organismos Gram-positivos não contêm camada externa, como os Gram-negativos, contudo para conter proteínas extracelulares, elas precisam apresentar elementos que as retêm dentro ou perto da membrana. Algumas bactérias, contêm proteína em hélices e outras em ancoras lipídicas inseridas na membrana, podendo estar ligadas covalentemente, uma fortemente ao peptidoglicano ou aos ácidos teicóicos (SCOTT e BARNETT, 2006). Os ácidos teicóicos são polímeros aniônicos longos, compostos em grande parte de repetições de fosfato de glicerol, fosfato de glicosil ou ribitol. Esses polímeros podem compor mais de 60% da massa da parede das bactérias Gram-positivas se tornando importantes para a estrutura e fisiologia bacteriana (NEUHAUS, 2003).

Há dois tipos de ácidos teicóicos, os ácidos teicóicos de parede que estão acoplados ao peptidoglicano e os ácidos lipoteicóicos que estão sustentados à membrana celular (NEUHAUS, 2003). Os ácidos teicóicos têm uma parcela de participação na massa da parede celular e sua função é variada, dependendo da espécie. Por serem aniônicos e se ligam aos cátions, desempenham o papel de estabilidade de cátions, essa rede de

cátions e ácidos teicóicos de parede influenciam na rigidez e na porosidade da parede celular (MARQUIS et al. 1976; COLLINS et al. 2002).

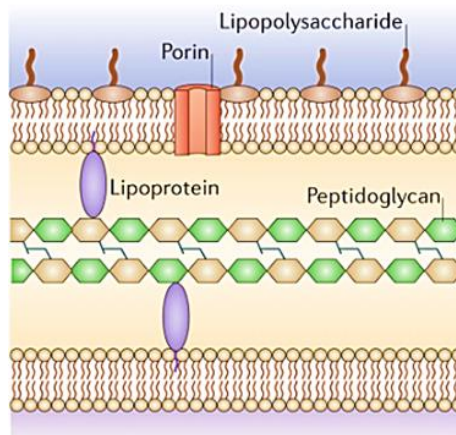
Em cepas de *Staphylococcus aureus*, a composição de proteínas expressas de superfície pode mudar radicalmente dependendo das condições ambientais ou de crescimento, refletindo um papel importante da parede celular na adaptação ao meio (POLLACK e NEUHAUS, 1994).

Muitas dessas proteínas de superfície, chamadas adesinas estão ligadas por meio de interações iônicas não covalentes ao peptidoglicano ou ácidos teicóicos, outras estão ligadas covalentemente a peptídeos-tronco dentro das camadas de peptidoglicano (DRAMSI et al., 2008). As enzimas sortases que são as responsáveis por catalisar a reação de transpeptidação nos precursores do peptidoglicano, a qual ocorre em duas etapas.

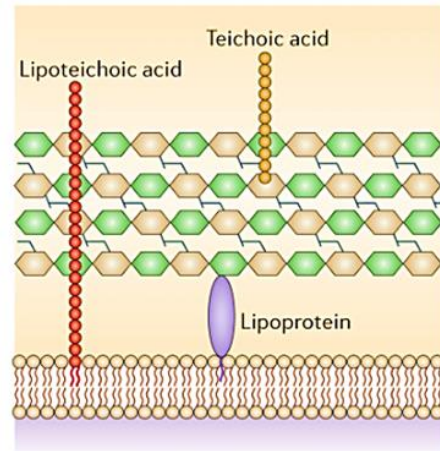
A primeira etapa envolve um nucleófilo no sítio ativo da sortase que ataca a amida entre a treonina e a glicina assim produzindo intermediários covalentes, no qual o amino-terminal da proteína substrato é ligada na enzima. Na segunda etapa, o ramo de glicina do peptídeo-tronco entra no sítio ativo e o terminal amino nucleofílico do ramo de glicina ataca o intermediário acil-enzima, reintegrando a enzima e formando uma ligação modificada que é incorporada ao precursor peptidoglicano (DRAMSI et al., 2008; ARRAFFINI et al., 2006). Outra característica das bactérias Gram-positivas são os peptídeos de hastes ramificados que desempenham uma variedade de funções, atuando principalmente como sítio de ligação para proteínas ligadas covalentemente, o que influencia na resistência aos antibióticos β -lactâmicos (CHAMBERS 2003).

Figura 1. Estruturas da parede celular de espécies bacterianas Gram-negativas e Gram-positivas

Gram-negativa



Gram-positiva



Fonte: BROWN et al., 2015.

5. CONCLUSÃO

A simplificação molecular da curcumina gerou compostos com potenciais bioativos. Foram sintetizados 14 análogos, dentre estes 13 inéditos na literatura, sendo todos identificados por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Analisados por CLAE que determinou um coeficiente de partição entre *n*-octanol e água ($\log P_o / w$) obtendo um $\log P$ que variou de 1,55 a 3,36, valores dentro dos padrões permissíveis de permeação e níveis de pureza que variam de 95,9 a 99,0%, comprovando sua eficiência na bioatividade.

Dentre os compostos testados, o análogo GRM12 exibiu potencial de amplo espectro, com ação antibacteriana com valores de CIM entre 3 a 60 μM e contra cepas resistentes 1 a 79 μM , com exceção da *P. aeruginosa* (ATCC 27453) com uma CIM 1.268 μM . Nas predições *in silico* obteve-se resultados e parâmetros físico-químicos dentro dos intervalos preconizados, com classe-alvo para proteases, enzimas apagadoras e quinases, diferenciando seu mecanismo de ação dos antibióticos tradicionais. Em relação a citotoxicidade, o mesmo causou viabilidade celular de 45% na concentração de 15 μM para queratinócitos (HaCaT), já em *G. mellonella* não demonstrou ser tóxico nas concentrações testadas. No ensaio de permeação de membrana o composto GRM12 apresentou 75% de dano a membrana de *S. aureus* (ATCC 29213). Atividade antibiofilme superior a 50% de inibição contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. O mesmo obteve cinética de morte igual ou maior aos fármacos vancomicina e tetraciclina.

Dentre a sequência de compostos testados, o GRM01 obteve CIM de 44 μM contra *H. pylori* (ATCC43526), o GRM 03 e GRM 11 apresentaram atividade antibacteriana contra *H. pylori* (ATCC43526) e MRSA (ATCC BAA44) com valores de CIM entre 44 e 177 μM . Portanto a simplificação molecular conduziu curcuminoides monocetônicos fortemente ativos, corroborando o potencial da curcumina como uma protótipo no planejamento de substâncias com competências antibacterianas.

Nosso estudo proporcionou novas alternativas em relação aos antibacterianos, tal como o surgimento de um candidato com aspectos promissores para investigação de seu mecanismo de ação.

REFERÊNCIA

ABD-ALWAHAB, M. H.; ALI, K. F.; JWAID, M. M. Synthesis, Antibacterial study and ADME Evaluation of Novel Isonicotinoyl Hydrazide Derivative Containing 1, 3, 4-Oxadiazole Moiety. Al-Mustansiriyah **Journal for Pharmaceutical Sciences** 20(4) – 2020.

ABDULLAHI, M.; ADENIJI, S. E. In-silico molecular docking and ADME/pharmacokinetic prediction studies of some novel carboxamide derivatives as anti-tubercular agents. **Chemistry Africa**, 3(4), 989-1000 – 2020.

AFONSO, I. F. **Modelagem molecular e avaliação da relação estrutura-atividade acoplados a estudos farmacocinéticos e toxicológicos in silico de derivados heterocíclicos com atividade antimicrobiana**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro – RJ - 2009.

AGRAWAL, D. K., SAIKIA, D., TIWARI, R., OJHA, S., SHANKER, K., KUMAR, J. K., ... & KHANUJA, S. P. S. Demethoxycurcumin and its semisynthetic analogues as antitubercular agents. **Planta medica**, 74(15), 1828-1831 – 2008.

ALVES, J. A., ABRÃO, F., SILVA MORAES, T. D., DAMASCENO, J. L., DOS SANTOS MORAES, M. F., SOLA VENEZIANI, R. C., & GOMES MARTINS, C. H. Investigation of Copaifera genus as a new source of antimycobacterial agents. **Future Science OA**, 6(7), FSO587 – 2020.

ANDRADE, J. T., ALVES, S. L. G., LIMA, W. G., SOUSA, C. D. F., CARMO, L. F., DE SÁ, N. P., ... & FERREIRA, J. M. S. Pharmacologic potential of new nitro-compounds as antimicrobial agents against nosocomial pathogens: design, synthesis, and in vitro effectiveness. **Folia Microbiol** vol. 65(2), 393-405 – 2020.

ANAND, P., KUNNUMAKKARA, A. B., NEWMAN, R. A., & AGGARWAL, B. B. Bioavailability of curcumin: problems and promises. **Molecular pharmaceutics**, 4(6), 807-818 – 2007.

AKIYAMA, K., MIZUNO, S., HIZUKURI, Y., MORI, H., NOGI, T., and AKIYAMA, Y. Roles of the membrane-reentrant β -hairpin-like loop of RseP protease in selective substrate cleavage. **Elife** Vol.4 08928 - 2015.

AL-TRAHNEH, S. A., EL-ABADELAH, M. M., AL-ABADLEH, M. M., ZANI, F., INCERTI, M., & VICINI, P. A new efficient route to 7-aryl-6-fluoro-8-nitroquinolones as potent antibacterial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 86, 364-367 – 2014.

ALLEGRA, E., TITBALL, R. W., CARTER, J., & CHAMPION, O. L. Galleria mellonella larvae allow the discrimination of toxic and non-toxic chemicals. **Chemosphere**, 198, 469-472 – 2018.

ARAÚJO, C. A. C.; e LEON, L. L., Biological activities of Curcuma longa L. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 96(5), 723-728 - 2001.

ARCHER, N. K.; MAZAITIS, M. J.; COSTERTON, J. W.; LEID, J. G.; POWERS, M. E.; SHIRTLIFF, M. E. Staphylococcus aureus biofilms Properties, regulation and roles in human disease. **Virulence - Special Focus Review: Biofilms**, vol. 2, no. 5, 2011.

ARNOTT, J. A., & PLANEY, S. L. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. **Expert opinion on drug discovery**, 7(10), 863-875 – 2012.

AYUSSO, G. M. **Síntese e Avaliação de Análogos Monocetônicos de Curcumina como Potenciais Agentes contra a Tuberculose**. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, São José do Rio Preto, p. 171 - 2019.

BAHAROGLU, Z., & MAZEL, D. SOS, the formidable strategy of bacteria against aggressions. **FEMS microbiology reviews**, 38(6), 1126-1145 – 2014.

BAKCHI, B.; KRISHNA, A. D.; SREECHARAN, E.; GANESH, V. B. J.; NIHARIKA, M.; MAHARSHI, S.; SHAIK, A. B. An Overview on Applications of SwissADME Web Tool in the Design and Development of Anticancer, Antitubercular and Antimicrobial agents: A Medicinal Chemist's Perspective. **Journal of Molecular Structure**, 132712 - 2022.

BALDWIN, P. R.; REEVES, A. Z.; POWELL, K. R.; NAPIER, R. J.; SWIMM, A. I.; SUN, A.; GIESLER, K.; BOMMARIUS, B.; SHINNICK, T. M.; SNYDER, J. P.; LIOTTA, D. D.; KALMAN, D. Monocarbonyl analogs of curcumin inhibit growth of antibiotic sensitive and resistant strains of Mycobacterium tuberculosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 693-699, 2015.

BÆK, K. T., GRÜNDLING, A., MOGENSEN, R. G., THØGERSEN, L., PETERSEN, A., PAULANDER, W., and FREES, D., β -Lactam resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus USA300 is increased by inactivation of the ClpXP protease. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 58(8), 4593-4603 – 2014.

BAHAROGLU, Z., MAZEL, D. SOS, the formidable strategy of bacteria against aggressions. **FEMS microbiology reviews**, v. 38, n. 6, pág.1126-1145 - 2014.

BAELL, J. B., HOLLOWAY, G. A. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. **Medicinal Chemistry Journal** 53, 2719–2740 - 2010.

BELLIO, P.; BRISDELLI, F.; PERILLI, M.; SABATINI, A.; BOTTONI, C.; SEGATORE, B.; SETACCI, D.; AMICOSANTE, G; and CELENZA, G. Curcumin inhibits the SOS response induced by levofloxacin in Escherichia coli. **Phytomedicine**, 21(4), pp.430-434 – 2014.

BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. **Química nova**, v. 25, p. 1172-1180 - 2002.

BARRY, J., FRITZ, M., BRENDER, J. R., SMITH, P. E. S., LEE, D.-K., RAMAMOORTHY, A. Determining the Effects of Lipophilic Drugs on Membrane Structure by Solid-State NMR Spectroscopy: The Case of the Antioxidant Curcumin. **J. Am. Chem. Soc.**, 131, 4490 - 4498 – 2009.

BERNARDO, K., PAKULAT, N., FLEER, S., SCHNAITH, A., UTERMÖHLEN, O., KRUT, O., ... & KRÖNKE, M. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce Staphylococcus aureus virulence factor expression. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, vol. 48(2), 546-555 – 2004.

BERNARDINI, S., TIEZZI, A., LAGHEZZA V. M. and OVIDI, E. Natural products for human health: An historical overview of the drug discovery approaches. **Natural Product Research**, v. 32, n. 16, p. 1926–1950 - 2018.

BESCOS, R.; ASHWORTH, A.; CUTLER, C.; BROOKES, Z. L.; BELFIELD, L.; RODILES, A.; CASAS-AGUSTENCH, P.; FARNHAM, G.; LIDDLE, L.; BURLEIGH, M.; WHITE, D.; EASTON, C.; HICKSON, M. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. **Scientific Reports**, vol. 10, no. 1, p. 1–8, 2020.

BOCIAN-OSTRZYCKA, K. M., GRZESZCZUK, M. J., BANAS, A. M., JASTRZĄB, K., PISARCZYK, K., KOLARZYK, A., & JAGUSZTYN-KRYNICKA, E. K.Engineering of Helicobacter pylori dimeric oxidoreductase Dsbk (HP0231). **Frontiers in microbiology** vol. 7, 1158 – 2016.

BHAMBRA, A. S., RUPARELIA, K. C., TAN, H. L., TASDEMIR, D., BURRELL-SAWARD, H., YARDLEY, V., & ARROO, R. R. Synthesis and antitrypanosomal activities of novel pyridylchalcones. **European journal of medicinal chemistry**, 128, 213-218 – 2017.

- BRADLEY, S. F. MRSA colonisation (eradicating colonisation in people without active invasive infection, **BMJ clinical evidence**, 2015.
- BRACKMAN, G., & COENYE, T. Quorum sensing inhibitors as anti-biofilm agents. **Current pharmaceutical design**, 21(1), 5-11 – 2015.
- BROWN, E.D. and WRIGHT, G.D. Discovery of antibacterial drugs in the age of resistance. **Nature** 529 (7586), 336-343 – 2016.
- CLSI Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard- Seventh Edition , vol.27 Number 2 Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; **Approved Standard-Seventh Edition, Replace**. M11-A6, 27 - 2007.
- COSTA, S. B., CAMPOS, A. C. C., PEREIRA, A. C. M., DE MATTOS-GUARALDI, A. L., JUNIOR, R. H., ROSA, A. C. P., & ASAD, L. M. Adherence to abiotic surface induces SOS response in *Escherichia coli* K-12 strains under aerobic and anaerobic conditions. **Microbiology**, 160(9), 1964-1973 – 2014.
- CUSSOLIM, P. A., & JUNIOR, A. S. Mecanismos de resistência do *Staphylococcus aureus* a antibióticos. **Revista Faculdades do Saber**, vol. 6(12), 831-843 – 2021
- CHANGTAM, C., HONGMANEE, P., & SUKSAMRARN, A. Isoxazole analogs of curcuminoids with highly potent multidrug-resistant antimycobacterial activity. **European journal of medicinal chemistry**, 45(10), 4446-4457 – 2010.
- CHATTERJEE, I., BECKER, P., GRUNDMEIER, M., BISCHOFF, M., SOMERVILLE, G.A., PETERS, G. & HERRMANN, M. *Staphylococcus aureus* ClpC is required for stress resistance, aconitase activity, growth recovery, and death. **Journal of bacteriology**, 187 (13), 4488-4496 – 2005.
- CHAREST, M. G., SIEGEL, D. R., & MYERS, A. G. Synthesis of (–)-tetracycline. *Journal of the American Chemical Society*, 127(23), 8292-8293 – 2005.
- CLATWORTHY, A. E., PIERSON, E., and HUNG, D.T. Visando a virulência: um novo paradigma para a terapia antimicrobiana. **Nat. Química Biol.** 3, 541-548 – 2007.
- CROWE, S. E. Infecção por *Helicobacter pylori*. **New England Journal of Medicine**, 380 (12), 1158-1165 – 2019.
- DAINA, A., ZOETE, V. A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. **ChemMedChem**, v. 11, n. 11, p. 1117 - 2016.
- DAINA, A., MICHELIN, O., ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13 - 2017.
- DAHLIN, J. L.; INGLESE, J.; and WALTERS, M. A. Mitigating risk in academic preclinical drug discovery. **Nature reviews Drug discovery** 14(4), 279-294 – 2015.
- DE, R. et al. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 4, p. 1592–1597 - 2009.
- DE LA CALLE, C.; MORATA, L.; COBOS-TRIGUEROS, N.; MARTINEZ, J. A.; CARDOZO, C.; MENSA, J.; AND SORIANO, A. *Staphylococcus aureus* bacteremic pneumonia. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, 35(3), 497-502 - 2016

DENIC, M., TOUATI, E., & DE REUSE, H. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter** vol. 25, e12736 – 2020.

DE KIEVIT TR, GILLIS R, MARX S, BROWN C, IGLEWSKI BH. Quorum-sensing genes in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: their role and expression patterns. **Applied and environmental microbiology**. Apr 1;67(4):1865-73 – 2001.

DURACKA, M.; LUKAC, N.; KACANIOVA, M.; KANTOR, A.; HLEBA, L.; ONDRUSKA, L.; and TVRDA, E. Antibiotics versus natural biomolecules: The case of in vitro induced bacteriospermia by *enterococcus faecalis* in rabbit semen. **Molecules**, 24(23), 4329 – 2019.

D'ARRIGO, M., GINESTRA, G., MANDALARI, G., FURNERI, P. M., & BISIGNANO, G. Synergism and postantibiotic effect of tobramycin and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Phytomedicine**, 17(5), 317-322 – 2020.

EGAN, W.J., MERZ, K.M., and BALDWIN, J.J., Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. **J. Med. Chem.** Vol. 433867-3877 - 2000.

EMIOLA, A., GEORGE, J., and ANDREWS, S. S. A complete pathway model for lipid A biosynthesis in *Escherichia coli*. **PloS One** Vol.10 (4), e0121216 – 2015.

ERTL, P., SCHUFFENHAUER, A. Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. **Journal of cheminformatics**, v. 1, n. 1, p. 1-11, 2009.

ERMONDI, G., VALLARO, M., & CARON, G. Degradability early developability assessment: face-to-face with molecular properties. **Drug discovery today**, 25(9), 1585-1591 – 2020.

ESTEVE-PUIG, R., BUENO-COSTA, A., & ESTELLER, M. Writers, readers and erasers of RNA modifications in cancer. **Cancer letters**, 474, 127-137 – 2020.

FINCH, R.G., GREENWOOD, D., NORRIS, R. S., WHITLEY R. J. **Antibiotic and Chemotherapy** Book 9ª Edição, Sessão 2 – 2011.

FERNANDES, L. D. S. **Desenvolvimento, caracterização e comparação de formulações para aplicação tópica contendo curcumina: estudos de efetividade e segurança das formulações**. Dissertação (Mestre em ciências farmacêuticas) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara – 2017.

FLUIT, A. C., FLORIJS, A., VERHOEF, J., & MILATOVIĆ, D. Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tigecycline and minocycline. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 49(4), 1636-1638 – 2005.

FREES, D., GERTH, U., and INGMER, H. Clp chaperones and proteases are central in stress survival, virulence and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Medical Microbiology**, 304(2), 142-149 – 2014.

FLYNN, J.M., NEHER, S.B., KIM, Y.I., SAUER, R.T., & BAKER, T.A. A descoberta proteômica de substratos celulares da protease ClpXP revela cinco classes de sinais de reconhecimento de ClpX. **Molecular cell**. Vol.11 (3), 671-683 – 2003.

FLYNN, J.M., NEHER, S.B., KIM, Y.I., SAUER, R.T., & BAKER, T.A. A descoberta proteômica de substratos celulares da protease ClpXP revela cinco classes de sinais de reconhecimento de ClpX. **Molecular cell**. Vol.11 (3), 671-683 – 2003.

GAYANI, B.; DILHARI, A.; WIJESINGHE, G. K.; KUMARAGE, S.; ABAYAWEEERA, G.; SAMARAKOON, S. R.; and WEERASEKERA, M. M. Effect of natural curcuminoids-intercalated

layered double hydroxide nanohybrid against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterococcus faecalis*: a bactericidal, antibiofilm, and mechanistic study. **MicrobiologyOpen**, 8, 00723 – 2019.

GERACI, J. E., & WILSON, W. R. Vancomycin therapy for infective endocarditis. *Reviews of Infectious Diseases*, 3(Supplement_2), S250-S258 – 1981.

GERACI, J. E., HEILMAN, F. R., NICHOLS, D. R., WELLMAN, W. E., ROSS, G. T., & DOROTHY, R. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. In *Proc. Staff, Meetings Mayo Clinic* (Vol. 31, No. 21, pp. 564-82) – 1956.

GÓMEZ-GÓMEZ, J. M.; MANFREDI, C.; ALONSO, J. C.; and BLÁZQUEZ, J. A novel role for RecA under non-stress: promotion of swarming motility in *Escherichia coli* K-12. *BMC biology*, 5(1), 1-15 – 2007.

GUPTA, S. C.; PRASAD, S.; KIM, J. H.; PATCHVA, S.; WEBB, L. J.; PRIYADARSINI, I. K.; and AGGARWAL, B. B. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. **Natural product reports**, 28(12), 1937-1955 – 2011.

GFELLER, D.; GROSDIDIER, A.; WIRTH, M.; DAINA, A.; MICHIELIN, O.; AND ZOETE, V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. **Nucleic acids research**, 42(W1), W32-W38 – 2014.

GLASS - World Health Organization, Antimicrobial resistance global report on surveillance – Disponible en <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>> 2021.

GHOSE, A.K., VISWANADHAN, V.N. & WENDOLOSKI, J.J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **J Comb. Chem.** 1 55–68 - 1999.

GHOSE, A.K., HERBERTZ, T., SALVINO, J.M., & MALLAMO, J.P. Knowledge-based chemoinformatic approaches to drug discovery. **Drug discovery today**, vol.11 (23-24), 1107-1114 – 2006.

GROUNDWATER, P. W.; NARLAWAR, R.; LIAO, V. W. Y.; BHATTACHARYA, A.; SRIVASTAVA, S.; KUNAL, K.; and PANDA, D. A. Carbocyclic curcumin inhibits proliferation of Gram-positive bacteria by targeting FtsZ. **Biochemistry**, 56(3), 514-524 – 2017.

GROSS, P., & SMITH, R. P. Biologic activity of hydroxylamine: a review. *CRC critical reviews in toxicology*, 14(1), 87-99 – 1985.

GRIFFITH, R. S. Introduction to vancomycin. **Reviews of infectious diseases**, 3(Supplement_2), S200-S204 – 1981.

HAMPANNAVAR, G. A.; KARPOORMATH, R.; PALKAR, M. B.; SHAIKH, M. S. An appraisal on recent medicinal perspective of curcumin degradant: Dehydrozingerone (DZG). **Bioorg. Med. Chem.**, v. 24, p. 501–520, 2016.

HAWVER, L. A.; JUNG, S. A.; and NG, W. L. Specificity and complexity in bacterial quorum-sensing systems. *FEMS microbiology reviews*, 40(5), 738-752 – 2016.

HAY, M.; THOMAS, D. W.; CRAIGHEAD, J. L. Economides, C., & Rosenthal, J. Clinical development success rates for investigational drugs. **Nature biotechnology**, 32(1), 40-51 – 2014.

HEGER, M.; VAN GOLEN, R. F.; BROEKGAAARDEN, M.; MICHEL, M. C. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer. **Pharmacol. Rev.**, v. 66, p. 222–307, 2014.

HENCHOZ, Y., BARD, B., GUILLARME, D., CARRUPT, P. A., VEUTHEY, J. L., & MARTEL, S. Analytical tools for the physicochemical profiling of drug candidates to predict absorption/distribution. **Analytical and bioanalytical chemistry**, 394(3), 707-729 – 2009.

IZUI S, SEKINE S, MAEDA K, KUBONIWA M, TAKADA A, AMANO A, NAGATA H. Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. **Journal of periodontology**. Jan;87(1):83-90 – 2016.

JENKINS, H. E., TOLMAN, A. W., YUEN, C. M., PARR, J. B., KESHAVJEE, S., PÉREZ-VÉLEZ, C. M., ... & COHEN, T. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. **The Lancet**, 383(9928), 1572-1579 – 2014.

KHARAT, M. et al. Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: Impact of pH, temperature, and molecular environment. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 8, p. 1525–1532, 2017.

KELDER, J., GROOTENHUIS, P. D., BAYADA, D. M., DELBRESSINE, L. P., & PLOEMEN, J. P. Polar molecular surface as a dominating determinant for oral absorption and brain penetration of drugs. **Pharmaceutical research**, vol.16(10), 1514-1519 – 1999.

KIRSCH, V. C., FETZER, C., and SIEBER, S. A. Global Inventory of ClpP-and ClpX-Regulated Proteins in Staphylococcus aureus. **Journal of Proteome Research** Vol.20 (1), 867-879 – 2020.

KOBAYASHI, S. D. and DELEO, F. R. (2013). Staphylococcus aureus protein A promotes immune suppression. **MBio**, vol. 4(5), e00764-13 – 2013.

KOCK, H., GERTH, U., and HECKER, M. A peptidase ClpP é o principal determinante do turnover da proteína em massa em Bacillus subtilis. *Journal of bacteriology*, 186 (17), 5856-5864 – 2004.

KOKOULIN, M.S.; FILSHEIN, A.P.; ROMANENKO, L.A.; CHIKALOVETS, I.V.; CHERNIKOV, O.V. Estrutura e bioatividade de α -D-manano sulfatado de bactéria marinha Halomonas halocynthiae KMM 1376(T)' , **Carbohydr. Polím.** 229 , 115556 – 115562 – 2020.

KUBRA, I.R., BETTADAIAH, B.K., MURTHY, P.S., & RAO, L.J.M. Structure-function activity of dehydrozingerone and its derivatives as antioxidant and antimicrobial compounds. **Journal of food science and technology** 51 (2), 245-255 – 2014.

KHAN, A. M.; ABID, O. U. R.; MIR, S. Evaluation of the biological activities of chitosan based Schiff labeled with medicinal plants. **Biopolymers**. v. 111, n. 3, pág. e23338, 2020.

KRAUSZ, A. E.; ADLER, B. L.; CABRAL, V.; NAVATI, M.; DOERNER, J.; CHARAFEDDINE, R. A.; and FRIEDMAN, A. J. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(1), 195-206 – 2015.

LEANDRO, L. F., CARDOSO, M. J. O., SILVA, S. D. C., SOUZA, M. G. M., VENEZIANI, R. C. S., AMBROSIO, S. R., & MARTINS, C. H. G. Antibacterial activity of Pinus elliottii and its major compound, dehydroabietic acid, against multidrug-resistant strains. **Journal of medical microbiology**, 63(12), 1649-1653 – 2014.

LEE, J. K. AND ZHAO, H. Identification and characterization of the flavin:NADH reductase (PrnF) involved in a novel two-component arylamine oxygenase. **J. Bacteriol.**189:8556-8563 – 2007.

LEE, W.-H., ROHANIZADEH, R., LOO, C.-Y. In situ functionalizing calcium phosphate biomaterials with curcumin for the prevention of bacterial biofilm infections. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 206, p. 111938 - 2021.

LEO, A.; HANSCH, C.; ELKINS, D. Partition coefficients and their uses. **Chemical Reviews**, vol. 71, no. 6, p. 525–616 – 1971.

LIPINSKI, C.A., LOMBARDO, F., DOMINY, B.W. & FEENEY, P.J. Abordagens experimentais e computacionais para estimar a solubilidade e permeabilidade em configurações de desenvolvimento e descoberta de drogas. Adv. Medicamento. **Deliv. Rev.** 46. 26 - 2001.

LIN, L., SHI, Q., NYARKO, A. K., BASTOW, K. F., WU, C. C., SU, C. Y., SHIN, Y., CHARLES, C.Y., LEE, K. H. Antitumor agents. 250. Design and synthesis of new curcumin analogues as potential anti-prostate cancer agents. **Journal of medicinal chemistry**, 49(13), 3963-3972 – 2006.

LOVERING, F., BIKKER, J., HUMBLET, C. Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. **Journal of medicinal chemistry**, v. 52, n. 21, p. 6752-6756 - 2009.

LOWY, F. Staphylococcus aureus infections. **New England Journal of Medicine**, vol. 339, p. 520–532, 1998.

ŁOPUSIEWICZ, Ł.; MACIEJA, S.; BARTKOWIAK, A.; and EL FRAY, M. Antimicrobial, Antibiofilm, and Antioxidant Activity of Functional Poly (Butylene Succinate) Films Modified with Curcumin and Carvacrol. **Materials**, 14(24), 7882 – 2021.

MACHEREY, A. C., & DANSETTE, P. M. Biotransformations leading to toxic metabolites: chemical aspect. **In The practice of medicinal chemistry** (pp. 674-696). Academic press – 2008.

MAHMUD, S., MITA, M.A., BISWAS, S., PAUL, G.K., PROMI, M.M., AFROSE, S., ... & SALEH, A. Estudo de docking e dinâmica molecular para explorar moléculas de ligantes fitoquímicos contra a protease principal do SARS-CoV-2 a partir de extensos conjuntos de dados fitoquímicos. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, 1-11- 2021.

MAJEED, M., BADMAEV, V., & MURRAY, F. Turmeric and the healing curcuminoids: Their amazing antioxidant properties and protective powers. **Keats Pub** – 1996.

MALIK, N., DHIMAN, P., & KHATKAR, A. In-silico design and ADMET studies of natural compounds as inhibitors of xanthine oxidase (XO) enzyme. *Current Drug Metabolism*, 18(6), 577-593 – 2017.

MANNHOLD, R., PODA, G. I., OSTERMANN, C., & TETKO, I. V. Calculation of molecular lipophilicity: State-of-the-art and comparison of log P methods on more than 96,000 compounds. **Journal of pharmaceutical sciences**, 98(3), 861-893 – 2009.

MARINI, E., DI GIULIO, M., MAGI, G., DI LODOVICO, S., CIMARELLI, M. E., BRENCIANI, A., & FACINELLI, B. Curcumin, an antibiotic resistance breaker against a multiresistant clinical isolate of *Mycobacterium abscessus*. **Phytotherapy research**, 32(3), 488-495 – 2018.

MIGUELEZ, J., BOTO, A., MARÍN, R., DÍAS, M. Simplification of antitumoral phenanthroindolizidine alkaloids: Short synthesis of cytotoxic indolizidinone and pyrrolidine analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, p. 540–554 - 2013.

MOGHADAMTOUSI, S. Z., KADIR, H. A., HASSANDARVISH, P., HASSAN, T., ABUBAKAR, S., & ZANDI, K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. **BioMed research international**, pág.12 - 2014.

MORÃO, L. G., POLAQUINI, C. R., KOPACZ, M., TORREZAN, G. S., AYUSSO, G. M., DILARRI, G., CAVALCA, L. B., ZIELINSKA, A. SCHEFFERS, D.J., REGASINI, L.O., FERREIRA, H. A simplified curcumin targets the membrane of *Bacillus subtilis*. **MicrobiologyOpen**, 8(4), e00683. 2019.

MORENO-CINOS, C., GOOSSENS, K., SALADO, G.I., VEKEN, P. V. D., WINTER, H., E AUGUSTYNS, K. ClpP protease, a promising antimicrobial target. **International Journal of Molecular Science** vol.20:2232 – 2019.

MOSLEY CA, LIOTTA DC, SNYDER JP. Highly active anticancer curcumin analogues. **The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease**. 2007:77-103 – 2007.

MUEGGE, I., HEALD, S.L. & BRITTELLI, D. Critérios de seleção simples para matéria química semelhante a drogas. **J. Med. Chem.** 44 1841–1846 - 2001.

MUN, S. H., JOUNG, D. K., KIM, Y. S., KANG, O. H., KIM, S. B., SEO, Y. S., ... & KWON, D. Y. Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Phytomedicine**, vol. 20(8-9), 714-718 - 2013

MUN, S. H., KIM, S. B., KONG, R., CHOI, J. G., KIM, Y. C., D. W. SHIN, D. W., KANG, O. H., KWON, D. Y. Curcumin reverse methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. **Molecules** 19,18283–18295- 2014.

NAVARRO, M. O. P.; DILARRI, G.; SIMIONATO, A. S.; GRZEGORCZYK, K., DEALIS; M. L.; CANO, B. G.; and ANDRADE, G. Determining the Targets of Fluopsin C Action on Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. **Frontiers in Microbiology**, 11, 1076 – 2020.

NITSCHKE, C. Dengue, West Nile and Zika virus proteases as drug targets. **Biophys Reviews** vol.11, 157-165- 2019.

NIAMSA, N.; and SITTIWET, C. "Antimicrobial activity of *Curcuma longa* aqueous extract. **Journal of Pharmacology and Toxicology** 4, no. 4. 173-177 – 2009.

OLLINGER, J., O'MALLEY, T., KESICKI, E.A., ODINGO, J., & PARISH, T. Validation of the essential ClpP protease in *Mycobacterium tuberculosis* as a novel drug target. **Journal of bacteriology** 194 (3), 663-668 – 2012.

NISHINO, S. F., & SPAIN, J. C. Catabolism of nitroaromatic compounds. In *Pseudomonas* (pp. 575-608). **Springer**, Boston, MA – 2004.

O'SULLIVAN, J., FERREIRA, M. T., GAGNÉ, J. P., SHARMA, A. K., HENDZEL, M. J., MASSON, J. Y., & POIRIER, G. G. (2019). Emerging roles of eraser enzymes in the dynamic control of protein ADP-ribosylation. **Nature communications**, vol.10 (1), 1-14 – 2019.

OECD. OECD117 guideline for testing of chemicals: Partitioning coefficient (n-octanol/water) HPLC method. , p. 1–11, 1989.

PACKIAVATHY, I. A. S. V., PRIYA, S., PANDIAN, S. K., RAVI, A. V. Inhibition of biofilm development of uropathogens by curcumin – An anti-quorum sensing agent from *Curcuma longa*. **Food Chemistry**, Voi.148, Pages 453-460 2014.

PAETZEL, M., KARLA, A., STRYNADKA, N. C., and DALBEY, R. E. Signal peptidases **Chemical reviews**, 102(12), 4549-4580 – 2002.

PALOMINO, J. C. et al. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2720–2722, 2002.

PARASKEVOPOULOS, G., KRÁTKÝ, M., MANDÍKOVÁ, J., TREJTAR, F., STOLARÍKOVÁ, J., PÁVEK, P., & VINŠOVÁ, J. Novel derivatives of nitro-substituted salicylic acids: Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 23(22), 7292-7301 – 2015.

PICCIRILLO, E., AMARAL, A. T. Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. **Química Nova**, v. 41, p. 662-677 – 2018.

- PODUNAVAC-KUZMANOVIĆ, S. O.; CVETKOVIĆ, D. D.; BARNA, D. J. The effect of lipophilicity on the antibacterial activity of some 1-benzylbenzimidazole derivatives. **Journal of the Serbian Chemical Society**, vol. 73, no. 10, p. 967–978, 2008.
- POLAQUINI, C. R., MORAO, L. G., NAZARE, A. C., TORREZAN, G. S., DILARRI, G., CAVALCA, L. B., ... & REGASINI, L. O. Antibacterial activity of 3, 3'-dihydroxycurcumin (DHC) is associated with membrane perturbation. **Bioorganic Chemistry**, 90, 103031 – 2019.
- POLAQUINI, C. R., MARQUES, B. C., AYUSSO, G. M., MORAO, L. G., SARDI, J. C., CAMPOS, D. L., ... e REGASINI, L. O. Antibacterial activity of a new monocarbonyl analog of curcumin MAC 4 is associated with divisome disruption. **Bioorganic Chemistry**, 109, 104668 – 2021.
- PAYNE, D.J., GWYNN, M.N., HOLMES, D.J. E POMPLIANO, D.L. Medicamentos para insetos ruins: enfrentando os desafios da descoberta de antibacterianos. **Nat. Rev. Drug Descov.** 6, 29-40 – 2007.
- PRICE, E., KALVASS, J. C., DEGOEY, D., HOSMANE, B., DOKTOR, S. and DESINO, K. Análise global de modelos para prever a absorção humana: QSAR, modelos in vitro e pré-clínicos. **Journal of Medicinal Chemistry** 64 (13), 9389-9403 – 2021.
- RAEVSKY, O.A. Physicochemical Descriptors in Property-Based Drug Design, **Mini Rev. Med. Chem.**, vol. 4,número 10, pp.1041-1052(12) - 2004.
- RITCHIE, T. J., ERTL, P., LEWIS, R. The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. **Drug Discovery Today**, vol. 16, n. 1-2, p. 65-72, 2011.
- SARDI, J. D. C. O., POLAQUINI, C. R., FREIRES, I. A., DE CARVALHO GALVAO, L. C., LAZARINI, J. G., TORREZAN, G. S., ... & ROSALEN, P. L. Antibacterial activity of diacetylcurcumin against *Staphylococcus aureus* results in decreased biofilm and cellular adhesion. **Journal of medical microbiology**, 66(6), 816-824 – 2017.
- SANTOS, E. B.; FREITAS, B. D. S. **Docking molecular da proteína Quinase ativada por AMP (AMPK): caracterização in silico das principais propriedades referentes à interação proteína-ligante.** Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal Rural da Amazônia -AM UFRA - 2018.
- SARKER, S.D., NAHAR, L., KUMARASAMY, Y. Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals *Methods*, 42, pp. 321-324 – 2007.
- SELVAKUMAR, B. e VENKATARAMAN, R. (2010). Synthesis and biological evaluation of some curcumin analogs and their derivatives. **Rasāyan J. Chem**, 3, 260-265, 2010.
- SELVAM, C.; PRABU, S. L.; JORDAN, B. C.; PURUSHOTHAMAN, Y.; UMAMAHESWARI, A.; ZARE, M. S. H.; & THILAGAVATHI, R. Molecular mechanisms of curcumin and its analogs in colon cancer prevention and treatment. **Life sciences**, 239, 117032 – 2019.
- SINGH, A. K., YADAV, P., KARAUlia, P., SINGH, V. K., GUPTA, P., PUTTREVU, S. K., & DASGUPTA, A. Biological evaluation of novel curcumin–pyrazole–mannich derivative active against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **Future Microbiology**, 12(15), 1349-1362 – 2017.
- SOHN, S. I.; PRIYA, A.; BALASUBRAMANIAM, B.; MUTHURAMALINGAM, P.; SIVASANKAR, C.; SELVARAJ, A.; and PANDIAN, S. Biomedical Applications and Bioavailability of Curcumin - **An Updated Overview. Pharmaceutics**, 13(12), 2102 – 2021.
- SOOD, S., MALHOTRA, M., DAS, B. K., & KAPIL, A. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. **Indian journal of medical research**, 128(2), 111 – 2008.

- SPÓSITO, L., ODA, F.B., VIEIRA, J.H., CARVALHO, F.A., RAMOS, R.M.A., CASTRO, R.C., CREVELIM, E.J., CROTTI, A.E.M., SANTOS, A.G., SILVA, P.B., CHORILLI, M., BAUAB, T.M. In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of *Casearia sylvestris* leaf derivatives, J. **Ethnopharmacol.** 1–12 233 - 2019.
- SUETH-SANTIAGO, V., MENDES-SILVA, G. P., DECOTÉ-RICARDO, D., E LIMA, M. E. F. D. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, 38 (4), 538-552. 2015.
- SUI Z, SALTO R, LI J, CRAIK C, DE MONTELLANO P. R. Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. **Bioorganic & medicinal chemistry**. Dec 1;1(6):415-22 – 1993.
- SUMRRA, S. H., & CHOCHAN, Z. H. In vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of some triazole Schiff bases and their oxovanadium (IV) complexes. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, 28(6), 1291-1299 – 2013.
- SUN, Y., LEE, C. C., HUNG, W. C., CHEN, F. Y., LEE, M. T., & HUANG, H. W. The bound states of amphiphathic drugs in lipid bilayers: study of curcumin. **Biophysical journal**, vol. 95(5), 2318-2324 – 2008.
- SUN, N.; CHAN, F. Y.; LU, Y. J.; NEVES, M. A.; LUI, H. K.; WANG, Y.; and WONG, K. Y. Rational design of berberine-based FtsZ inhibitors with broad-spectrum antibacterial activity. **PloS one**, 9(5), e97514 – 2014.
- SHARMA, G.; RATURI, K.; DANG, S.; GUPTA, S.; and GABRANI, R. Combinatorial antimicrobial effect of curcumin with selected phytochemicals on *Staphylococcus epidermidis*. **Journal of Asian natural products research**, 16(5), 535-541 – 2014.
- SHAROM, F. J. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. **Pharmacogenomics** vol. 9, 105–127 - 2008.
- SMITH, R. M., JOSLYN, D. A., GRUHZIT, O. M., MCLEAN JR, I. W., PENNER, M. A., & EHRLICH, J. Chloromycetin: biological studies. **Journal of bacteriology**, 55(3), 425-448 – 1948.
- SPAIN, J. C. Biodegradation of nitroaromatic compounds. *Annual review of microbiology*, 49(1), 523-555 – 1995.
- STRUGEON, E.; TILLOY, V.; PLOY, M. C.; and DA RE, S. The stringent response promotes antibiotic resistance dissemination by regulating integron integrase expression in biofilms. **MBio**, 7(4), e00868-16 – 2016.
- SZAKÁCS, G., VÁRADI, A., OZVEGY-LACZKA, C., SARKADI, B. The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). **Drug Discovery Today** vol. 13, 379–393 - 2008.
- RAGHU, M. S.; PRADEEP KUMAR, C. B.; PRASAD, K. N. N.; PRASHANTH, M. K.; KUMARSWAMY, Y. K.; CHANDRASEKHAR, S.; and VEERESH, B. MoS₂-Calixarene Catalyzed Synthesis and Molecular Docking Study of 2, 4, 5-Trisubstituted Imidazoles As Potent Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. **ACS Combinatorial Science**, 22(10), 509-518 – 2020.
- RAI, D.; SINGH, J. K.; ROY, N.; and PANDA, D. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity. **Biochemical Journal**, 410(1), 147-155 – 2008.
- RAJAGOPAL, M.; WALKER, S. Envelope Structures of Gram-Positive Bacteria. In *Protein and Sugar Export and Assembly in Gram-Positive Bacteria*; Bagnoli, F., Rappuoli, R., Eds.; Current Topics in Microbiology and Immunology; **Springer International Publishing: Cham, Switzerland**. pp. 1–44. ISBN 978-3-319-56014-4 – 2017.

RAJU, R. M., GOLDBERG, A. L., RUBIN, E. J., Bacterial proteolytic complexes as therapeutic targets. **Nature reviews drug Discovery** 11(10), 777-789 – 2012.

RAMESH, D.; JOJI, A.; VIJAYAKUMAR, B. G.; SETHUMADHAVAN, A.; MANI, M.; and KANNAN, T. Indole chalcones: design, synthesis, in vitro and in silico evaluation against *Mycobacterium tuberculosis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 198, 112358 – 2020.

RECACHA, E.; MACHUCA, J.; DÍAZ-DÍAZ, S.; GARCÍA-DUQUE, A.; RAMOS-GUELFO, M.; DOCOBO-PÉREZ, F.; and RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, J. M. Suppression of the SOS response modifies spatiotemporal evolution, post-antibiotic effect, bacterial fitness and biofilm formation in quinolone-resistant *Escherichia coli*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 74(1), 66-73 – 2019.

RESENDE, M. A. Prospecção, análises e design in silico de potenciais inibidores da proteína NS3 do vírus zika – 2022.

RUDRAPPA, T.; and BAIS, H. P. Curcumin, a known phenolic from *Curcuma longa*, attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole plant and animal pathogenicity models. **Journal of agricultural and food chemistry**, 56(6), 1955-1962 – 2008.

TAJBAKHS, S.; MOHAMMADI, K.; DEILAMI, I.; ZANDI, K.; FOULADVAND, M.; RAMEDANI, E.; and ASAYESH, G. Antibacterial activity of indium curcumin and indium diacetylcurcumin. *African Journal of Biotechnology*, 7(21) – 2008.

TIAN, S., WANG, J., LI, Y., LI, D., XU, L., & HOU, T. The application of in silico drug-likeness predictions in pharmaceutical research. **Advanced drug delivery reviews**, 86, 2-10 – 2015.

THEODORO, L. H., FERRO-ALVES, M. L., LONGO, M., NUERNBERG, M. A. A., FERREIRA, R. P., ANDREATI, A. & GARCIA, V. G. Curcumin photodynamic effect in the treatment of the induced periodontitis in rats. **Lasers in medical Science** vol. 32(8), 1783-1791 – 2017.

THEODOULOU, F.L., CARRIER, D.J., SCHAEDELER, T.A., BALDWIN, S.A., & BAKER, A. How to move an amphipathic molecule across a lipid bilayer: different mechanisms for different ABC transporters? **Biochemical Society Transactions**, 44 (3), 774-782 – 2016.

THOMFORD, N. E., SENTHEBANE, D. A., ROWE, A., MUNRO, D., SEELE, P., MAROYI, A., and DZOBO, K. Natural products for drug discovery in the 21st century: Innovations for novel drug discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1578 - 2018.

TYAGI, P., SINGH, M., KUMARI, H., KUMARI, A., & MUKHOPADHYAY, K. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. **PloS one**, 10(3), 0121313 – 2015.

VARSHNEY, G. K.; SAINI, R. K.; GUPTA, P. K.; and DAS, K. Effect of curcumin on the diffusion kinetics of a hemicyanine dye, LDS-698, across a lipid bilayer probed by second harmonic spectroscopy. **Langmuir**, 29(9), 2912-2918 – 2013.

VALLIANOU, N. G., EVANGELOPOULOS, A., SCHIZAS, N., & KAZAZIS, C. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin. **Anticancer research**, 35(2), 645-651 – 2015.

VAUGHN, A. R., BRANUM, A., & SIVAMANI, R. K. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: a systematic review of the clinical evidence. **Phytotherapy Research**, 30(8), 1243-1264 – 2016.

VEBER, D.F., JOHNSON, R.S., CHENG, H-Y, SMITH, B.R., WARD, K.W., KOPPLE, K.D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of DrugCandidates. **J. Med. Chem.**, 45, 2615-2623 - 2002.

VELAYUDHAN, K. C., DIKSHIT, N., & NIZAR, M. A. Ethnobotany of turmeric (*Curcuma longa* L.) – 2012.

VIEIRA, R. G. L., MORAES, T. D. S., SILVA, L. D. O., BIANCHI, T. C., VENEZIANI, R. C. S., AMBRÓSIO, S. R., & MARTINS, C. H. G. In vitro studies of the antibacterial activity of *Copaifera* spp. oleoresins, sodium hypochlorite, and peracetic acid against clinical and environmental isolates recovered from a hemodialysis unit. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, 7(1), 1-13 – 2018.

VOTANO, J.R., PARHAM, M., HALL, L.H. and KIER, L.B. New predictors for several ADME/Tox properties: Aqueous solubility, human oral absorption, and Ames genotoxicity using topological descriptors. **Diversidade molecular** vol.8, 379-391 - 2004.

XU, X. Y., MENG, X., LI, S., GAN, R. Y., LI, Y., LI, H. B. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: Current progress, challenges, and perspectives. **Nutrients**, v. 10, p. 1–33, 2018.

ZHANG, C., ZHU, X., LI, F., GAO, F., TU, J., ZHANG, D. Enhanced eradication of *Pseudomonas aeruginosa* bio-films by using ultrasound combined with neutrophil and antibiotics. **Applied Acoustics** v.152, pág.101–109 - 2019.

ZHANG, C.; ZHU, X.; LI, F.; GAO, F.; TU, J.; and ZHANG, D. Enhanced eradication of *Pseudomonas aeruginosa* bio-films by using ultrasound combined with neutrophil and antibiotics. **Applied Acoustics**, 152, 101-109 – 2019.

ZHEN, X., LUNDBORG, CS, ZHANG, M., SUN, X., LI, Y., HU, X., and DONG, H. Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicentre study in China. **Scientific reports** 10 (1), 1-8 – 2020.

ZHENG, D., HUANG, C., HUANG, H., ZHAO, Y., KHAN, M. R. U., ZHAO, H., & HUANG, L. Antibacterial mechanism of curcumin: A review. **Chemistry & Biodiversity**, 17(8) - 2020.

ZORZI, R. R., JORGE, S. D., PALACE-BERL, F., PASQUALOTO, K. F. M., DE SÁ BORTOLOZZO, L., DE CASTRO SIQUEIRA, A. M., & TAVARES, L. C. Exploring 5-nitrofurantoin derivatives against nosocomial pathogens: synthesis, antimicrobial activity and chemometric analysis. **Bioorganic & medicinal chemistry**, 22(10), 2844-2854 – 2014.

WANG, J.; ZHOU, X.; LI, W.; DENG, X.; DENG, Y.; AND NIU, X. Curcumin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia by interfering with the α -hemolysin self-assembly process. **Scientific Reports** 6, 28254 – 2016.

WANG, S., KIM, M. C., KANG, O. H., & KWON, D. Y. The Mechanism of Bisdemethoxycurcumin Enhances Conventional Antibiotics against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Molecular Sciences**, 21(21), 7945 - 2020.

WANG, Y.J., PAN, M. H., CHENG, A. L., LIN, L. I., HO, Y. S., HSIEH, C.Y., & LIN, J. K. Estabilidade da curcumina em soluções tampão e caracterização dos seus produtos de degradação. **Jornal de análise farmacêutica e biomédica** , 15 (12), 1867-1876 – 1997.

WOJDA, I. Immunity of the greater wax moth *Galleria mellonella*. **Insect science**, 24(3), 342-357 – 2017.

WEI, G. X., CAMPAGNA, A. N., & BOBEK, L. A. Effect of MUC7 peptides on the growth of bacteria and on *Streptococcus mutans* biofilm. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57(6), 1100-1109 – 2006.

WIEDEMANN, I.; BENZ, R.; SAHL, H.G. Lipid II-Mediated Pore Formation by the Peptide Antibiotic Nisin: A Black Lipid Membrane Study. **J. Bacteriol.** 186, 3259–3261 – 2004.

YUN, D.G.; AND LEE, D.G. Antibacterial activity of curcumin via apoptosis-like response in Escherichia coli. **Microbiologia Aplicada e Biotecnologia**. 100 (12), 5505 – 5514 - 2016.