

# INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

## Alvos Terapêuticos e Forças Intermoleculares

Prof. Gustavo Pozza Silveira

[gustavo.silveira@iq.ufrgs.br](mailto:gustavo.silveira@iq.ufrgs.br)

Sala 209 – Bloco K



# Alvos Terapêuticos

- Como pequenas moléculas podem interagir tão eficientemente com sistemas complexos como o corpo humano de maneira tão efetiva?
- Fármacos podem ser meros compostos químicos, mas interagem com o mundo de reações químicas que estão entrando.
- A única surpresa é que a entrada de fármacos no organismo pode resultar em efeitos específicos.



# Alvos Terapêuticos

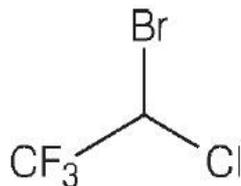
## Tipos de Fármacos

- Fármacos estruturalmente inespecíficos
  - Seu efeito biológico depende única e exclusivamente de suas propriedades físico-químicas
  - Ex: anestésicos gerais
- Fármacos estruturalmente específicos
  - Seu efeito biológico depende da interação seletiva com uma macromolécula-alvo.
  - Ex: benzodiazepínicos

# Alvos Terapêuticos

- Fármacos estruturalmente inespecíficos

halotano

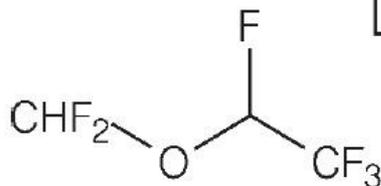


Coefficiente de partição óleo:gás = 224

MAC<sub>50</sub> = 0,7% de 1 atm

MAC<sub>50</sub> = Concentração alveolar mínima necessária para provocar imobilidade em 50% dos pacientes

isoflurano



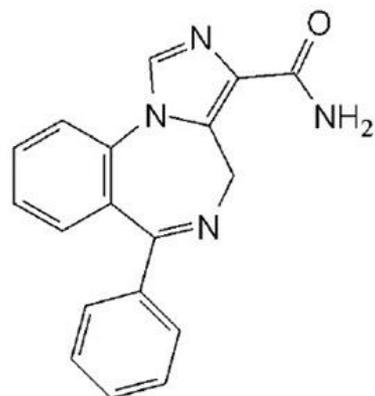
Coefficiente de partição óleo:gás = 90,8

MAC<sub>50</sub> = 1,15% de 1 atm

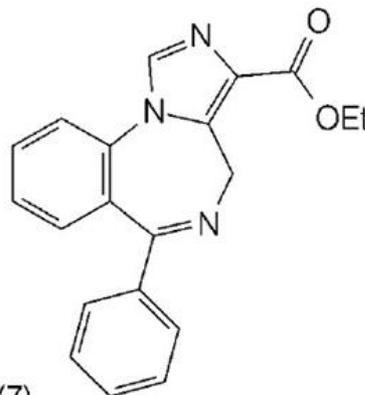
Perceba que a atividade dos fármacos em questão é relativamente baixa. Sua ação se dá pelas características físico-químicas das moléculas.

# Alvos Terapêuticos

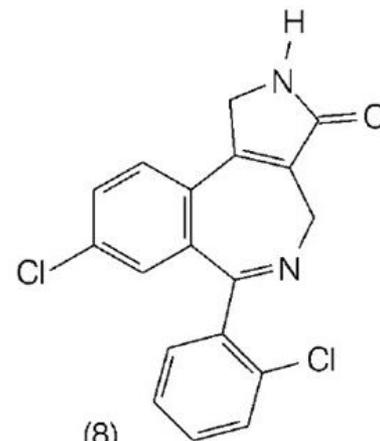
- Fármacos estruturalmente específicos



(6)



(7)



(8)

Substância	Afinidade do ligante ensaio de "binding", IC <sub>50</sub> (nM)	Atividade intrínseca do ligante
6	45	agonista
7	7,2	antagonista
8	0,1	agonista

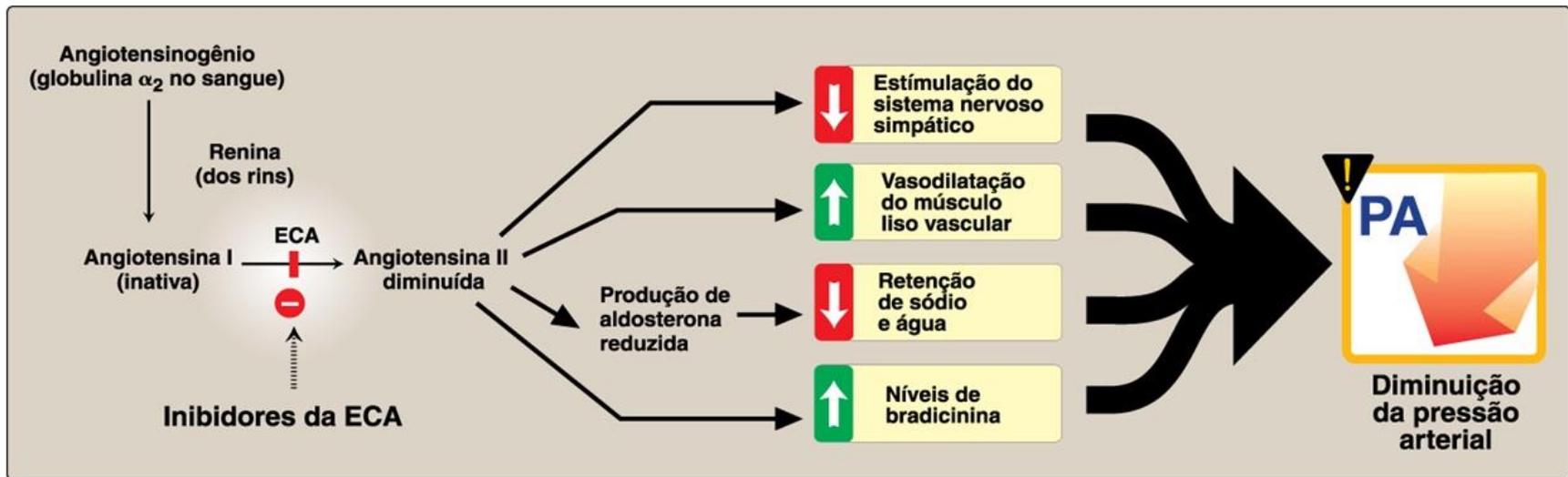
IC<sub>50</sub> = concentração da substância necessária para produzir interação com 50% dos receptores.

Nestes casos, a atividade dos fármacos são altas (potência). Sua ação está relacionada a interação com alguma estrutura tridimensional no organismo (alvo).

# Farmacodinâmica

- É o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seus mecanismos de ação
- O que o fármaco faz com o organismo?

**Exemplo:** Sistema renina-angiotensina: conjunto de peptídeos, receptores e enzimas responsáveis pelo controle de líquido extracelular e pressão arterial.



**ECA:** enzima conversora de angiotensina; **Bradicinina:** vaso-dilatador.

**INSULINA - Exemplo****Molecular****Interação do fármaco  
com o alvo molecular****Receptor  
tirosina quinase****Celular****Transdução  
amplificação do sinal****Translocação de  
GLUT4  
Síntese e Ativação  
enzimática****Tecidos****Efeitos na função  
do tecido****Transporte de glicose  
gliconeogênese****Sistemas****Efeitos na função  
do sistema****Suporte energético  
adequado**

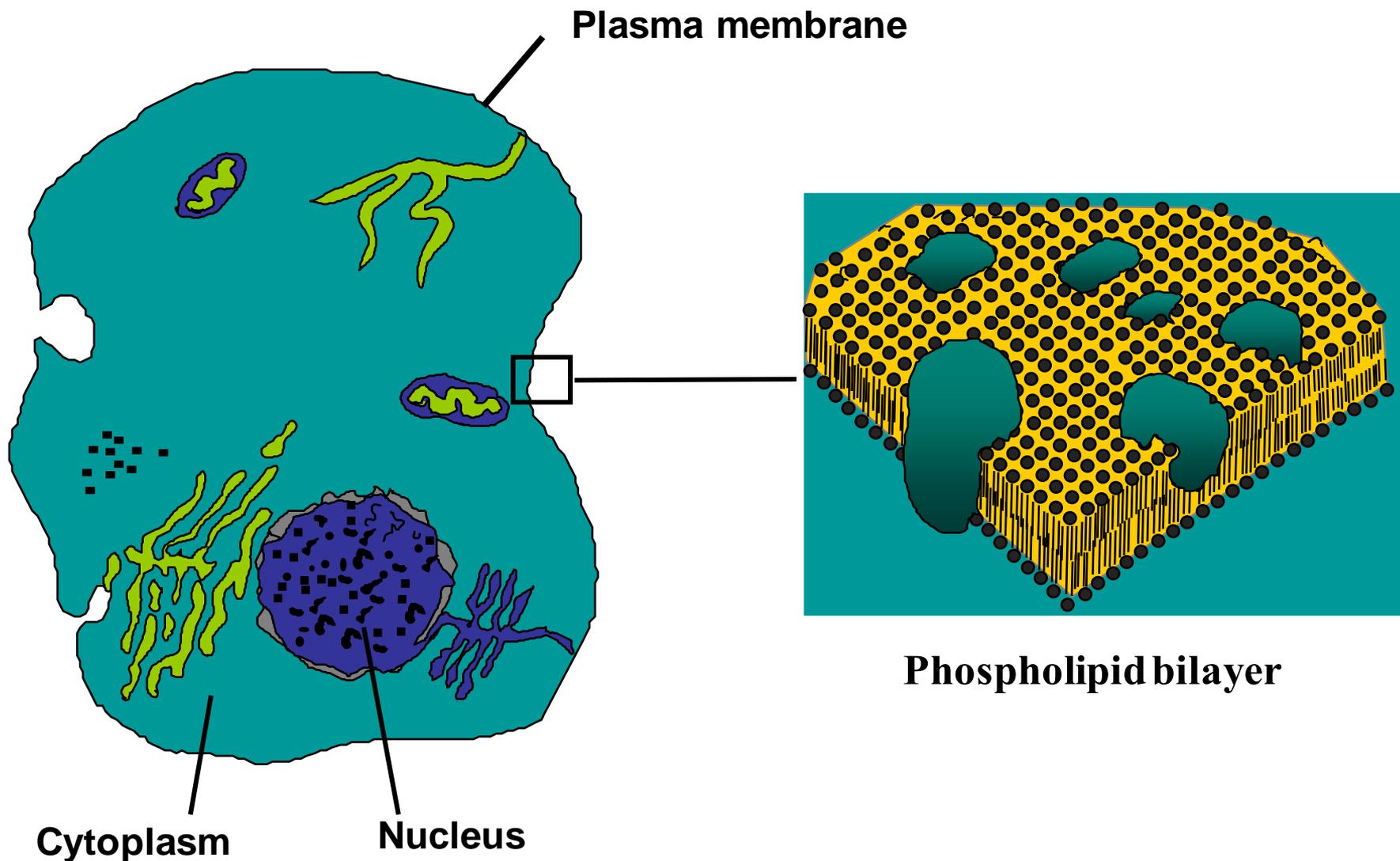
**$\beta$ -BLOQUEADOR - Exemplo**

<b>Molecular</b>	<b>Interação do fármaco com o alvo molecular</b>	<b>Receptor <math>\beta</math>-adrenérgico Proteína G</b>
<b>Celular</b>	<b>Inibição da transdução e amplificação do sinal</b>	<b>Prevenção do Aumento de AMPc</b>
<b>Tecidos</b>	<b>Efeitos na função do tecido</b>	<b>Cronotropismo Inotropismo negativos</b>
<b>Sistemas</b>	<b>Efeitos na função do sistema</b>	<b>Normalização da função cardíaca</b>

**PENICILINA - Exemplo**

<b>Molecular</b>	<b>Interação do fármaco com o alvo molecular</b>	<b>Inibição da enzima transpeptidase</b>
<b>Celular</b>	<b>Transdução amplificação do sinal</b>	<b>Inibe a síntese da parede bacteriana</b>
<b>Tecidos</b>	<b>Efeitos na função do tecido</b>	<b>Impede dano tecidual como resultado da infecção</b>
<b>Sistemas</b>	<b>Efeitos na função do sistema</b>	<b>Impede a perda da função</b>

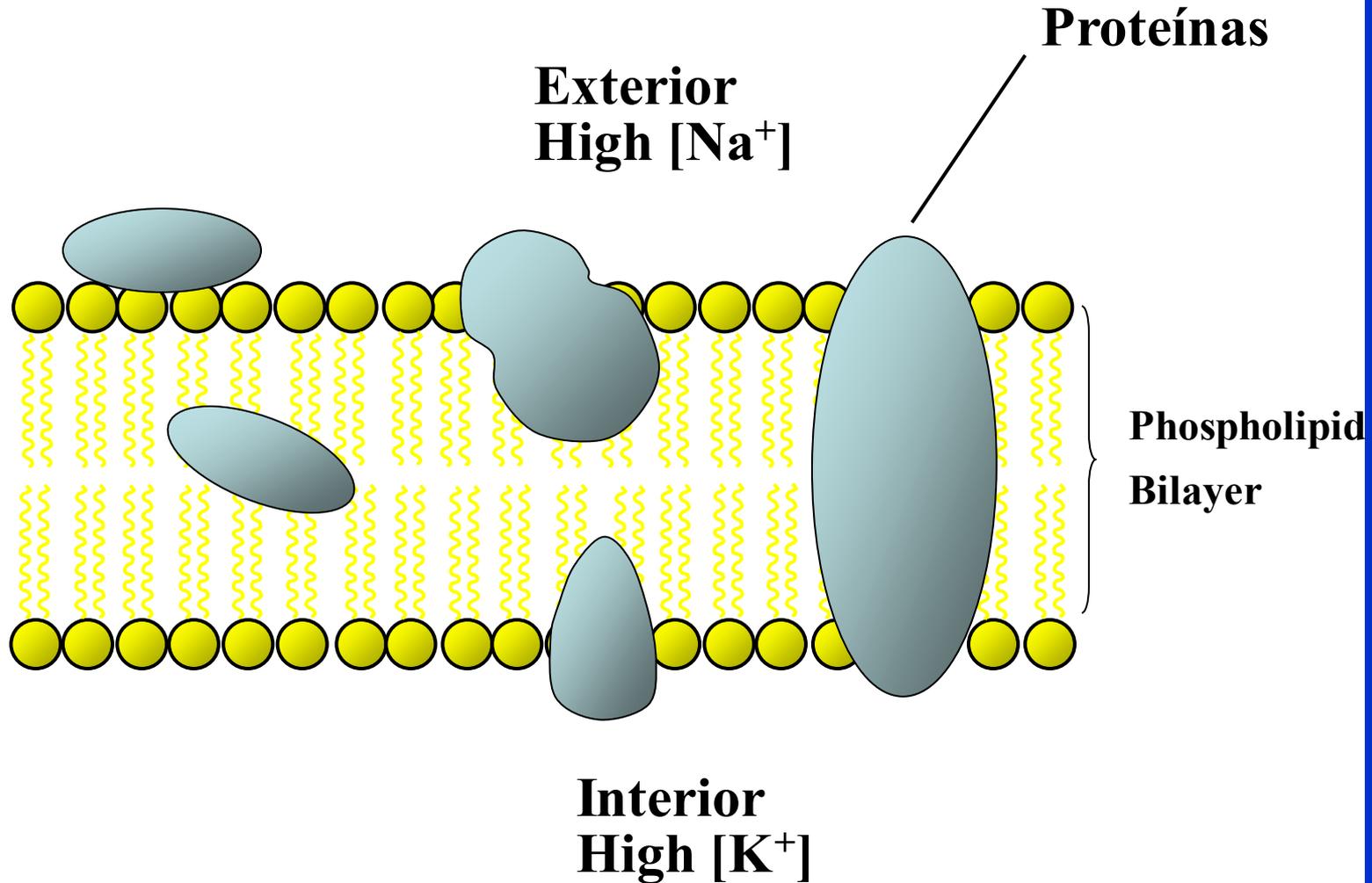
# Estrutura celular: fármacos precisam entrar em células.



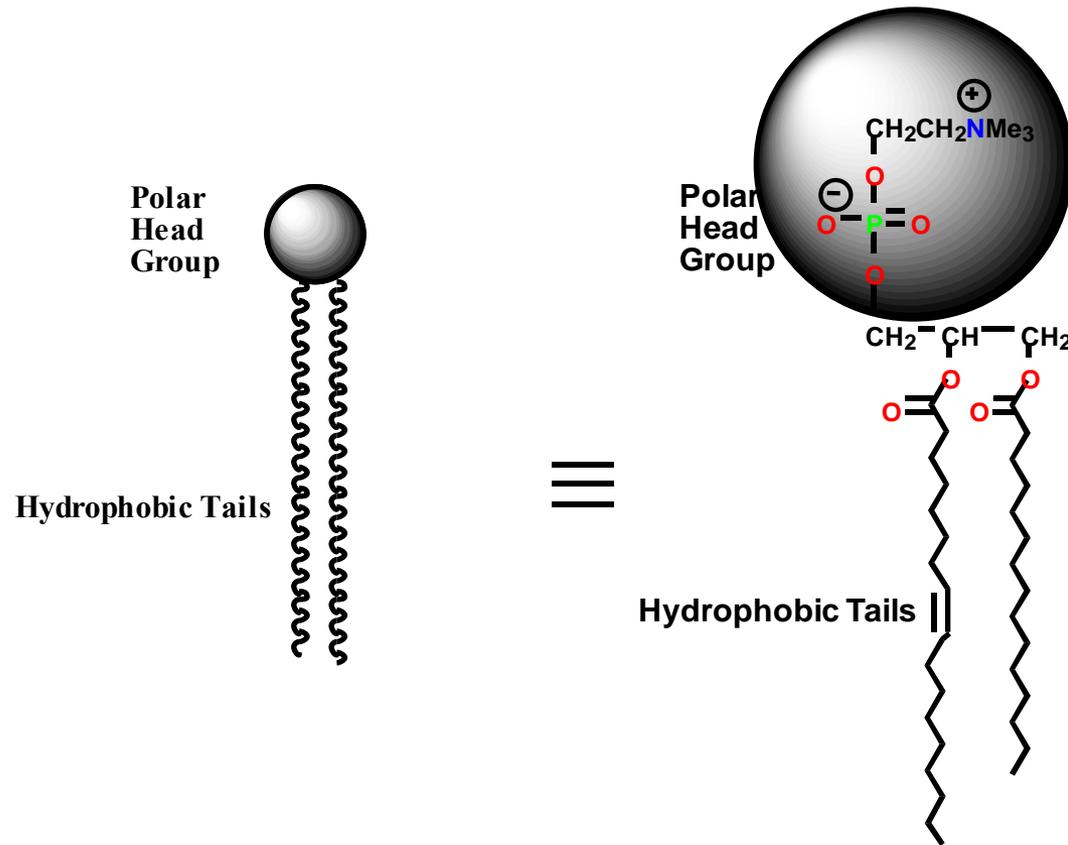
## Estrutura celular

- Células humanas, animais e vegetais são eucarióticas: Possui núcleo e organelas.
- O núcleo contém o material genético para codificação da vida (DNA).
- Substâncias gelatinosas/organelas constituem o citoplasma: tudo que está dentro da membrana celular.
- Estruturas dentro da célula são conhecidas como organelas. Ex.: mitocôndria, complexo de golgi, ribossomos, lisossomos, retículo endoplasmático rugoso...
- Mitocôndria é a fonte de produção de energia.
- Ribossomos são as fábricas proteicas celulares.
- Retículo endoplasmático rugoso: onde encontram-se os ribossomos. Síntese proteica.

# Membrana Celular



# Membrana Celular



# Membrana Celular

- A membrana celular é feita de uma bicamada fosfolipídica.
- As cadeias hidrofóbicas interagem entre si através de interações de *Van der Waals* “escondendo-se” do meio aquoso.
- As cabeças polares interagem com a água nas superfícies interiores e exteriores da membrana.
- A membrana celular cria uma barreira hidrofóbica em volta da célula evitando a passagem de água e moléculas polares.
- Proteínas presentes na célula permitem a passagem pela membrana (canais iônicos, receptores, enzimas e proteínas de transporte).

# Tipos de Alvos de Fármacos

## Lipídios

Membrana celular

## Proteínas

Receptores

Enzimas

Proteínas de transporte

Proteínas estruturais (tubulina)

## Ácidos nucleicos

DNA

RNA

## Carboidratos

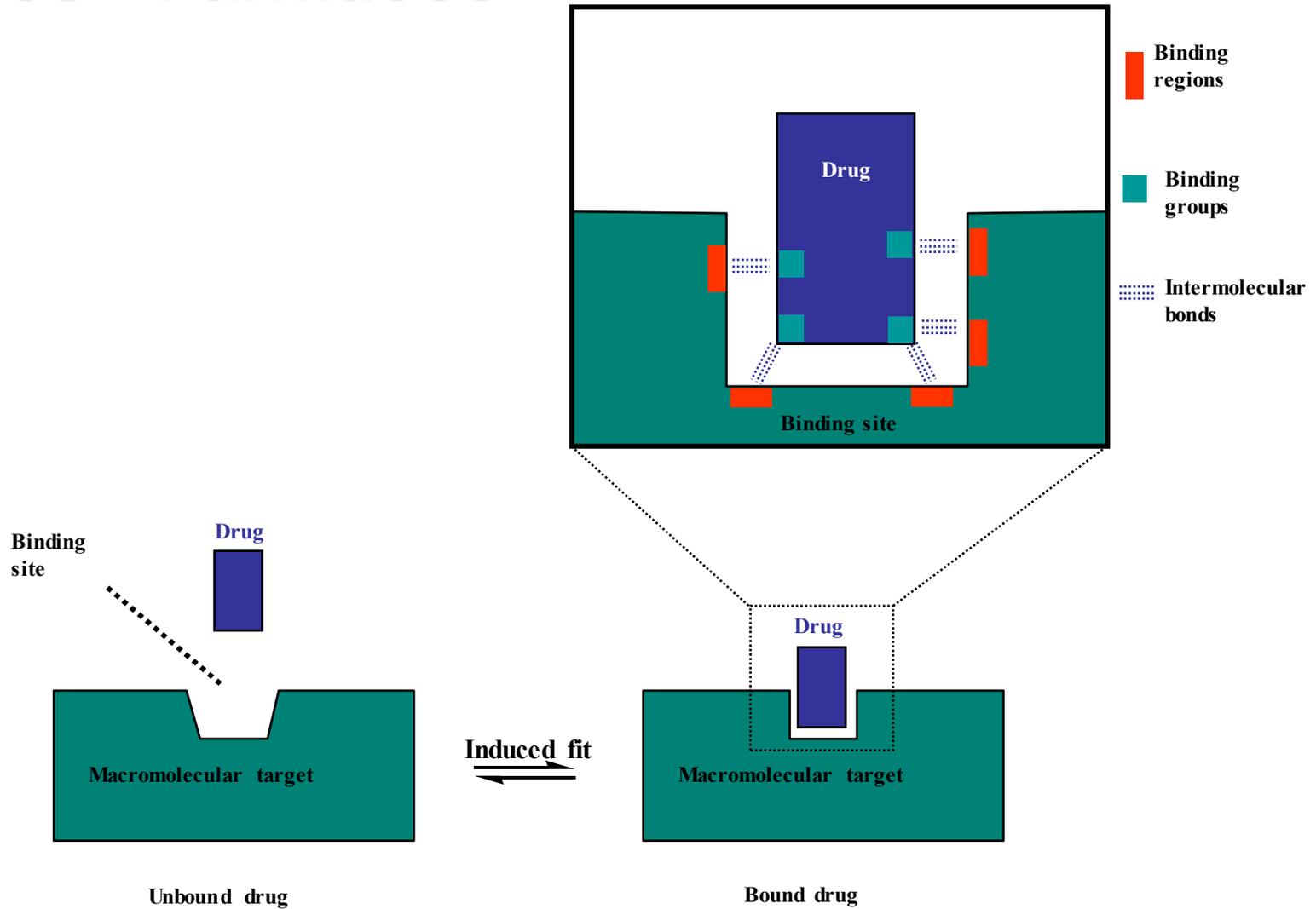
Carboidratos presentes na superfícies celular

Antígenos e moléculas de reconhecimento

# Alvos - Fármacos

- Alvos são moléculas grandes – macromoléculas.
- Fármacos são geralmente muito menores do que seus alvos.
- Fármacos interagem com seus alvos ligando-se aos sítios de ligação.
- Sítios de ligação são basicamente cavidades hidrofóbicas na superfície de macromoléculas.
- Interações ligantes envolvem ligações intermoleculares.
- A grande maioria dos fármacos estão em equilíbrio entre estarem e não estarem ligados aos seus alvos.
- Grupos funcionais no fármaco estão envolvidos nas interações ligantes sendo chamados de grupos ligantes.
- Regiões específicas dentro do sítio ligante que estão envolvidas nas interações ligantes são chamadas de regiões ligantes.

# Alvos - Fármacos



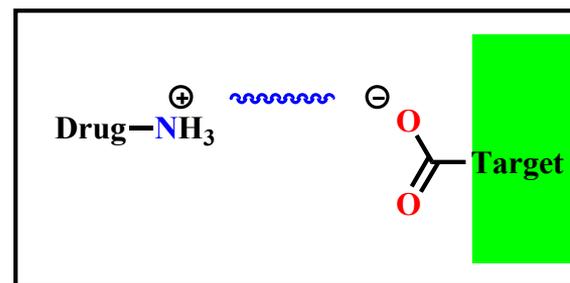
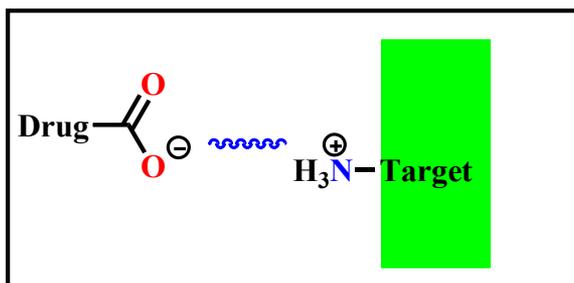
# Alvos - Fármacos

- Interações ligantes geralmente resultam em ajuste induzido onde o sítio ligante modifica-se estruturalmente para acomodar a molécula.
- O ajuste induzido pode alterar completamente a estrutura do alvo.
- Importante para o efeito farmacológico do fármaco.

# Forças de ligação intermoleculares

## Electrostática ou ligação iônica

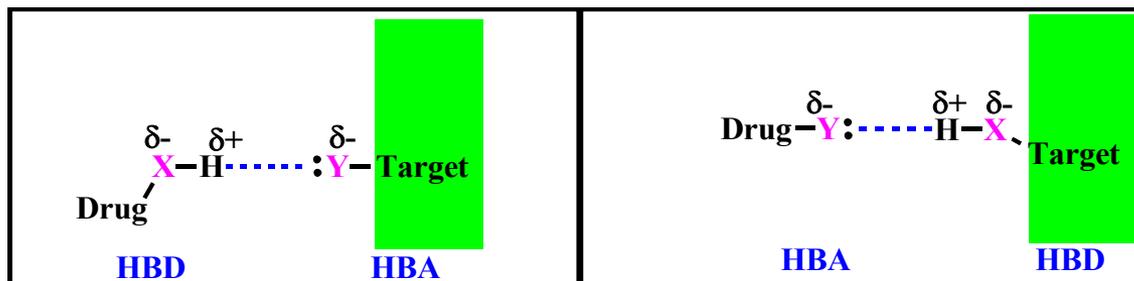
- É a ligação intermolecular mais forte ( $20\text{-}40\text{ kJ mol}^{-1}$ )
- Ocorre entre grupos de carga oposta
- A força das interações iônicas é inversamente proporcional a distância entre as cargas dos dois grupos
- As interações mais fortes ocorrem em ambientes hidrofóbicos
- A força da interação diminui mais lentamente em detrimento da distância do que outras formas de interações intermoleculares
- As Interações iônicas são as mais importantes quando o fármaco entra no sítio ligante



# Forças de ligação intermoleculares

## Ligações de hidrogênio

- Variam em força dependendo do ângulo entre o doador e receptor de H
- Mais fraca que a interação eletrostática, mas mais forte que a de *van der Waals*
- A ligação de hidrogênio ocorre entre um H deficiente de elétrons com um heteroátomo (N ou O) rico em elétrons
- O hidrogênio deficiente em elétrons geralmente está ligado a um heteroátomo (O ou N)
- O hidrogênio deficiente em elétrons é chamado de doador de hidrogênio (HBD)
- O heteroátomo rico em elétrons é chamado de aceptor de hidrogênio (HBA)

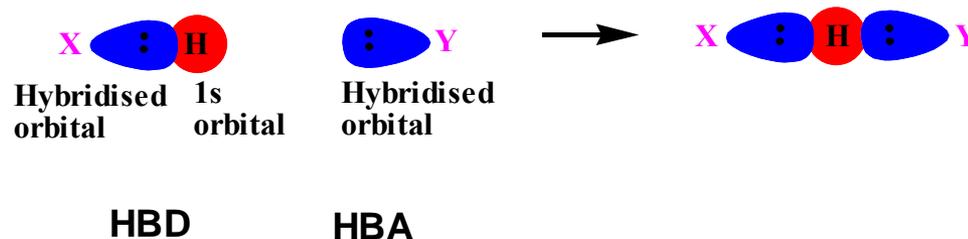


Toda ligação de hidrogênio possui a mesma força?

# Forças de ligação intermoleculares

## Ligações de hidrogênio

- A interação envolve orbitais e é dependente da orientação.
- A orientação perfeita ocorre quando a ligação X-H está diretamente orientada pelo par de elétrons livre em Y sendo o ângulo entre X, H e Y igual a 180°.

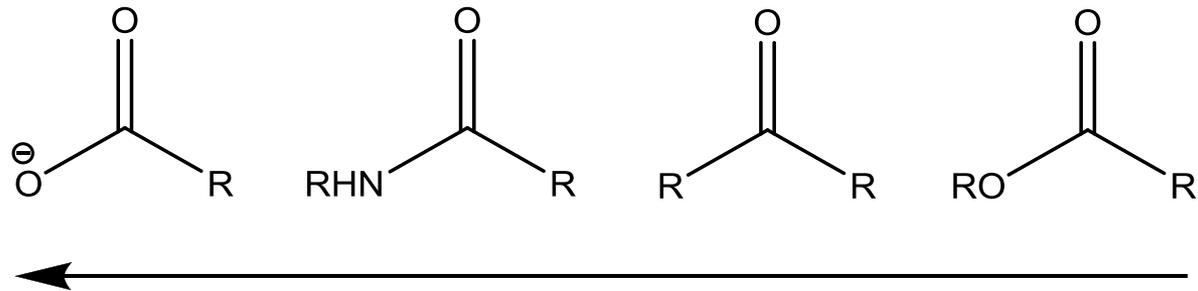


# Forças de ligação intermoleculares

## Ligações de hidrogênio

- **Exemplos de aceptores de hidrogênio fortes**
  - Íon carboxilato, íon fosfato, aminas terciárias
- **Exemplos de aceptores de hidrogênio moderados**
  - Ácido carboxílico, oxigênio amídico, cetona, éster, éter, álcool
- **Exemplos de aceptores de hidrogênio fracos**
  - Enxofre (sulfetos), fluor, cloro, anel aromático, nitrogênio amídico, amina aromática
- **Exemplo de bons doadores de hidrogênio**
  - Íon alquilamônio

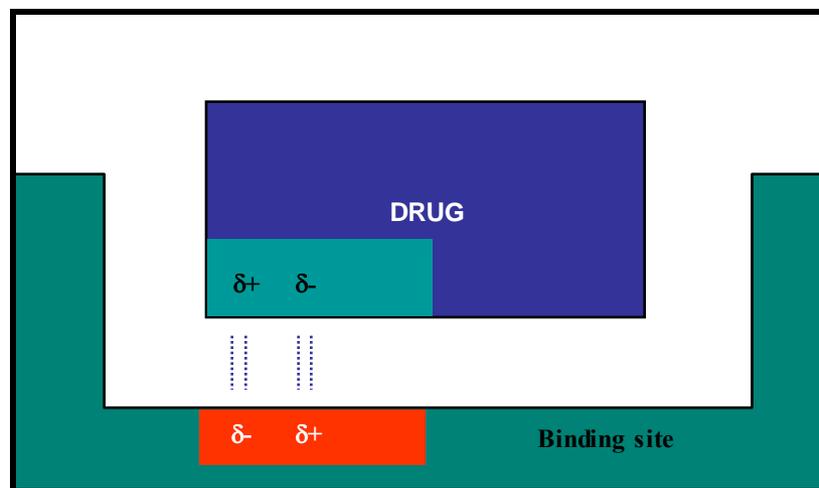
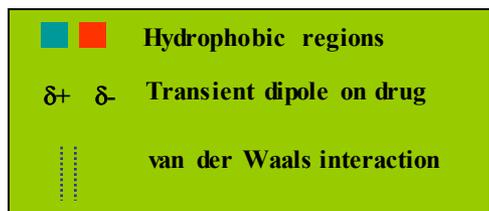
**Exercício:** sugira o porquê para a seguinte ordem de HBA (aceptor de ligação de hidrogênio).



# Forças de ligação intermoleculares

## Ligações de *Van der Waals*

- Interações muito fracas ( $2-4 \text{ kJ mol}^{-1}$ )
- Ocorrem entre as regiões hidrofóbicas do fármaco e alvo
- Áreas existentes entre regiões de alta e baixa densidade eletrônica levam a formação de dipolos temporários
- Interações diminuem rapidamente com a distância
- Molécula necessita estar próxima ao sítio ligante para que a interação ocorra
- Contribuição total das interações de *van der Waals* podem ser cruciais para ligação



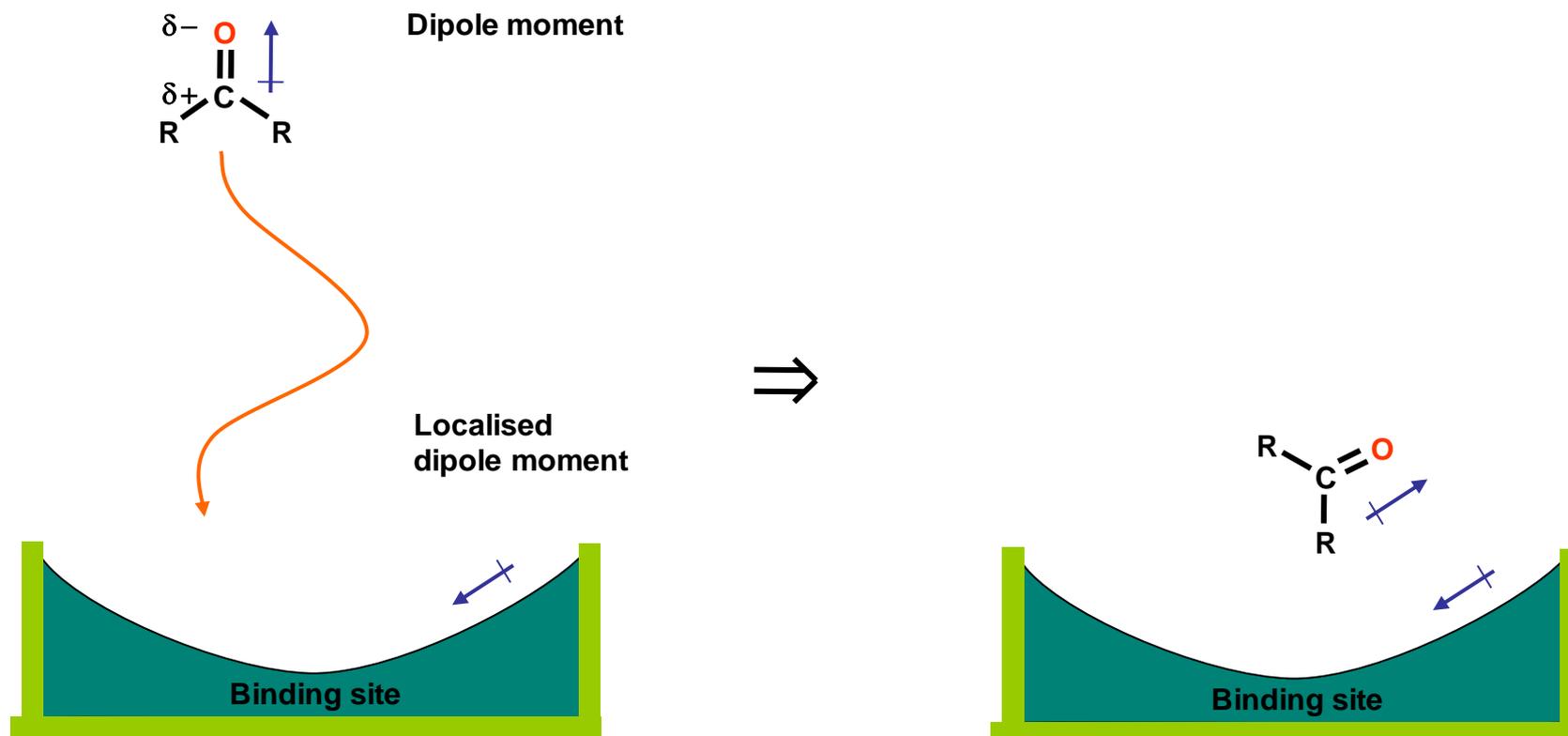
# Forças de ligação intermoleculares

## Dipolo-dipolo

- Podem ocorrer se a molécula e o sítio ligante possuírem momentos de dipolo
- Dipolos alinham-se entre si conforme a droga entre no sítio ligante
- Alinhamento do dipolo orienta a molécula no sítio ligante
- Orientação é benéfica se outros grupos ligantes estiverem corretamente posicionados com respeito a região ligante correspondente
- Orientação é deletéria se os grupos ligantes não estiverem corretamente posicionados
- A força da interação decresce com a distância mais rapidamente que a interação eletrostática, mas mais lentamente que as interações de *van der Waals*.

# Forças de ligação intermoleculares

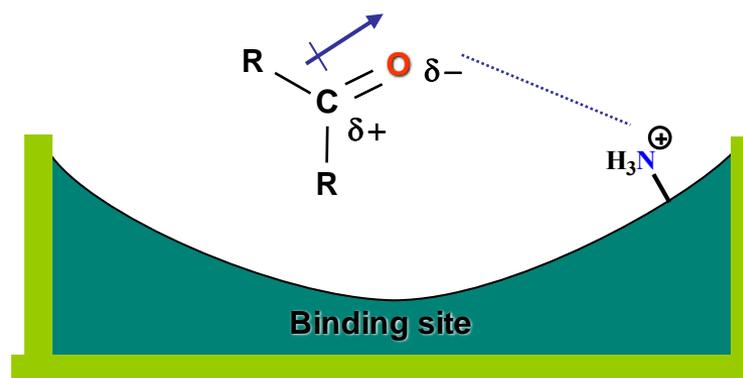
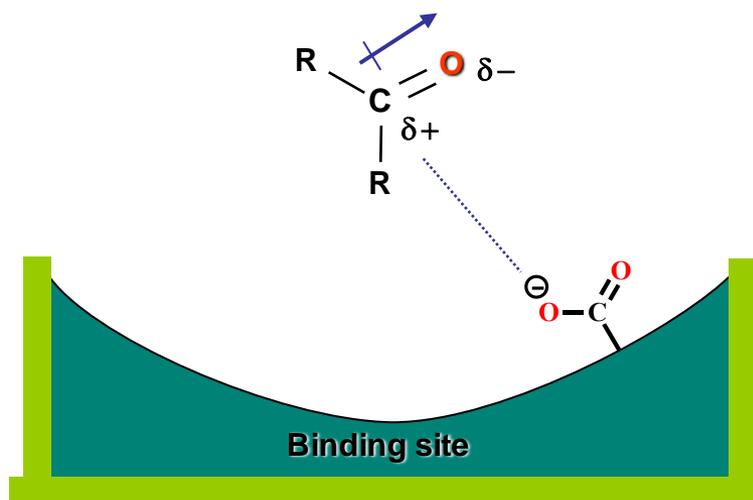
## Dipole-dipole



# Forças de ligação intermoleculares

## Interações Íon-dipolo

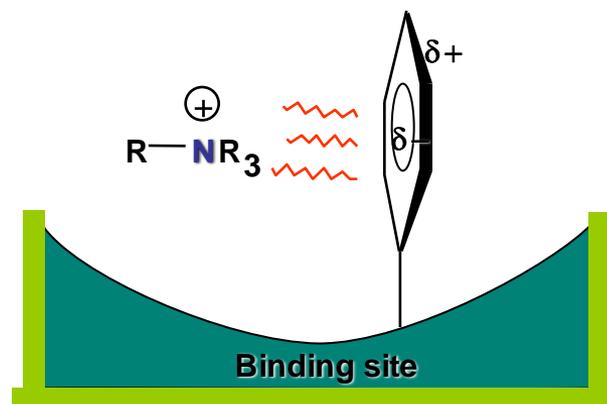
- Ocorrem onde a carga sobre uma molécula interage com o momento de dipolo da outra
- Mais forte que a interação dipolo-dipolo
- Força da interação diminui menos rapidamente com a distância do que a interação dipolo-dipolo



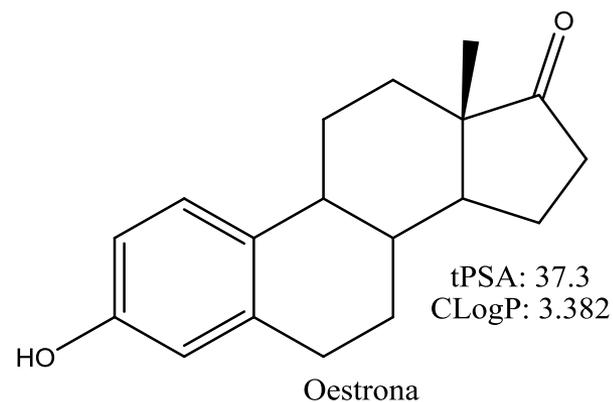
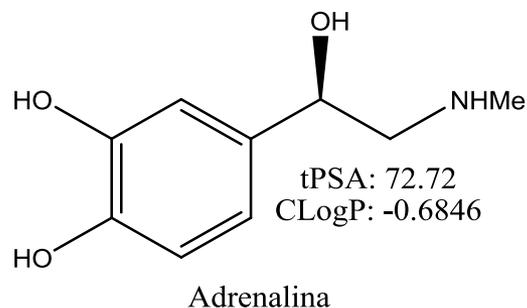
# Forças de ligação intermoleculares

## Interações dipolo induzido

- Ocorre onde a carga sobre a molécula induz um dipolo na outra, p.ex., entre um íon de amônio quaternário e um anel aromático:

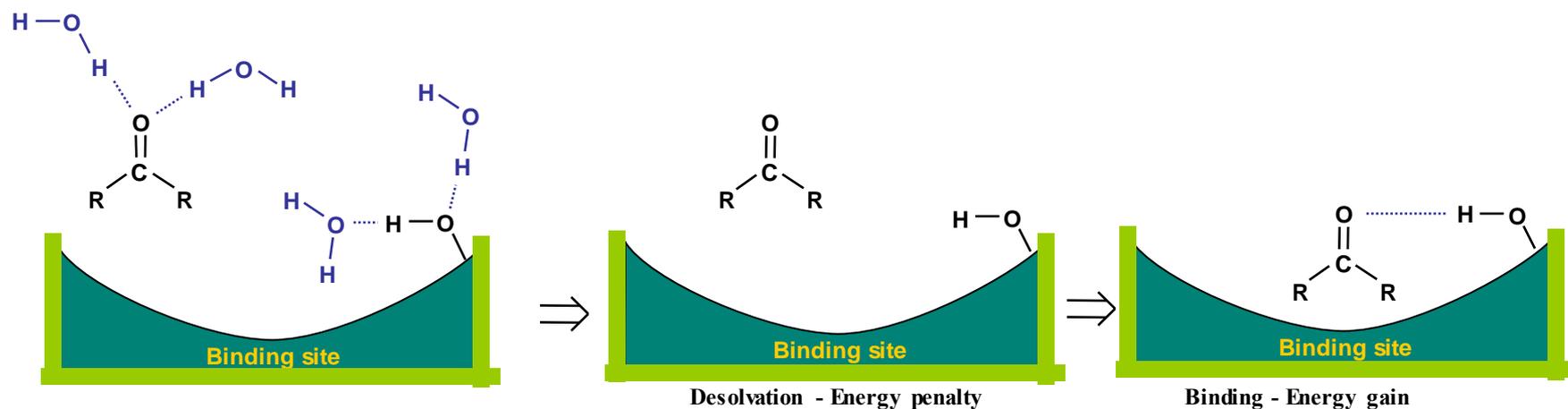


**Exercício:** O hormônio adrenalina interage com proteínas localizadas na superfície de células e não atravessa a membrana celular. No entanto, esteróides que são moléculas maiores, como p. ex. Oestrona, atravessam membranas celulares e interagem com proteínas localizadas no núcleo. Como o esteróide que é uma molécula muito maior do que a adrenalina é capaz de atravessar a barreira celular?



# Penalidades da dessolvatação

- Regiões polares do fármaco e seu alvo são solvatados antes de ocorrer a interação
- Dessolvatação necessita de energia para acontecer
- A energia ganha pelas interações fármaco-alvo precisa ser maior que a energia de dessolvatação



# Interações Hidrofóbicas

- Regiões hidrofóbicas da droga e seu alvo não são solvatados
- Moléculas de água interagem entre si e formam uma camada ordenada próxima de regiões hidrofóbicas – entropia negativa
- Interações entre as regiões hidrofóbicas da droga e seu alvo “libertam” as moléculas de água ordenadas
- Como resultado, a entropia do sistema aumenta beneficiando a ligação

