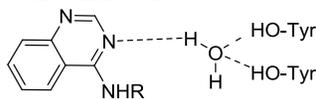


Introdução a Química Medicinal

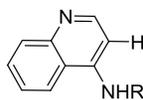
Prof. Gustavo Pozza Silveira

Lista de Exercícios 01 – Proteínas, Enzimas, Receptores e Ácidos Nucleicos

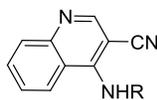
- Os fármacos podem agir no organismo por diferentes mecanismos de ação. Analise os mecanismos descritos abaixo e classifique o fármaco considerando sua ação e seu alvo terapêutico:
 - O **ácido acetilsalicílico** inativa irreversivelmente a ciclooxigenase, produzida nas células inflamatórias, que é responsável por mediar a produção de mediadores prostanoídes do processo inflamatório.
 - A **clorpromazina** exerce seus efeitos antipsicóticos bloqueando os receptores de dopamina, um neurotransmissor, no cérebro e na periferia.
 - A **fenilefrina** age como um ativador seletivo dos receptores α_1 -adrenérgicos, causando a constrição da musculatura lisa dos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, à descongestão nasal.
 - A **fluoxetina** bloqueia a captação de serotonina pelo neurônio pré-sináptico, levando ao aumento da concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica.
 - O **nifedipino** possui emprego como anti-hipertensivo e antianginoso, pois bloqueia a entrada de cálcio nas células ao se ligarem aos canais de cálcio do tipo L no coração e músculo liso dos vasos coronarianos e periféricos.
- É sabido que o aminoácido na posição 523 da enzima ciclo-oxigenase faz parte do sítio ativo. Na isoenzima COX-1, este aminoácido é a isoleucina. Já o sítio ativo da COX-2 possui uma valina nesta posição. Sugira como essa informação poderia ser utilizado para planejar drogas que sejam seletivas apenas a COX-2.
- Neostigmina é um inibidor da acetil colinesterase. Esta enzima, responsável pela hidrólise de acetilcolina, tenta realizar a mesma reação com o inibidor, porém um intermediário estável é formado. Assim, evita-se que o processo de catálise proceda em decorrência da formação de um intermediário que liga-se covalentemente ao sítio ativo. Identifique este intermediário estável e explique o porquê de sua estabilidade.
- Quinazolina é um inibidor da enzima citolona desidratase. Uma das interações ligantes entre o inibidor e o sítio ativo é uma ligação de hidrogênio com uma molécula de água que age como ponte de ligação de hidrogênio com dois resíduos de tirosina. Explique porquê o análogo I é três vezes menos ativo que a quinazolina, enquanto o análogo II é 20 vezes mais ativo.



Quinazolina

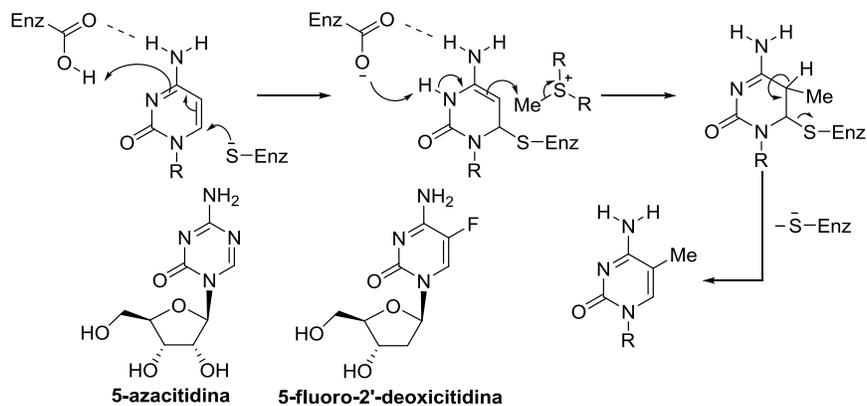


análogo I



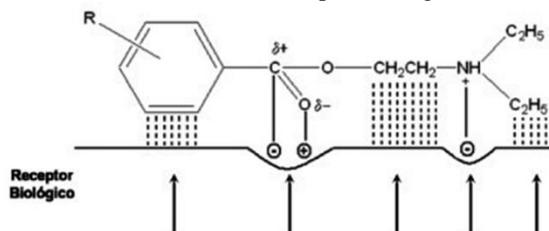
análogo II

- A metilação da citosina em resíduos de DNA é responsável pela regulação da transcrição e é catalisada pela enzima DNA metiltransferase. O mecanismo é mostrado abaixo. 5-Azacitidina e 5-fluoro-2'-deoxicitidina são inibidores da DNA metiltransferase. Explique como ocorre a inibição considerando o mecanismo apresentado.

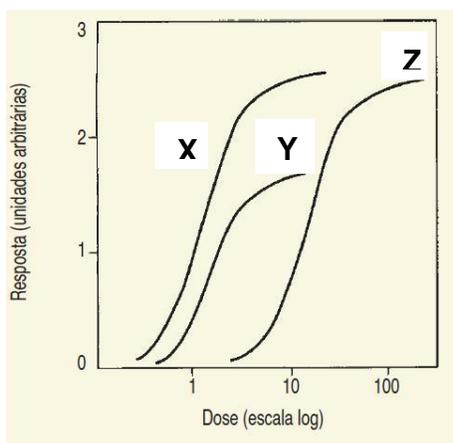


6. Os receptores são divididos em quatro classes: canais iônicos, receptores acoplados a proteína G, receptores ligados a enzimas e receptores intracelulares. Por que moléculas apolares interagem com receptores intramoleculares, enquanto moléculas polares não interagem com esses? Por que a resposta biológica ocorre em velocidades tão distintas dependendo do receptor envolvido no processo?

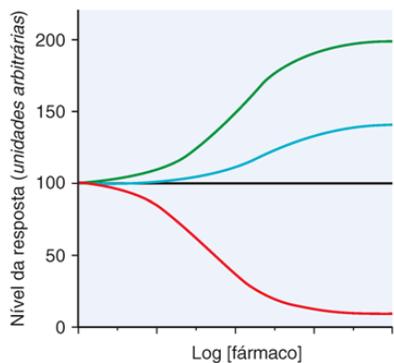
7. A interação entre fármacos e seus receptores é mediada por forças intermoleculares. Identifique as forças envolvidas na interação entre o fármaco abaixo e seu receptor biológico.



8. Considerando-se os gráficos abaixo, você esperaria que o fármaco X, Y e Z apresentem eficácias distintas? Em termos de potência, você esperaria diferenças significativas de dose entre X e Z?

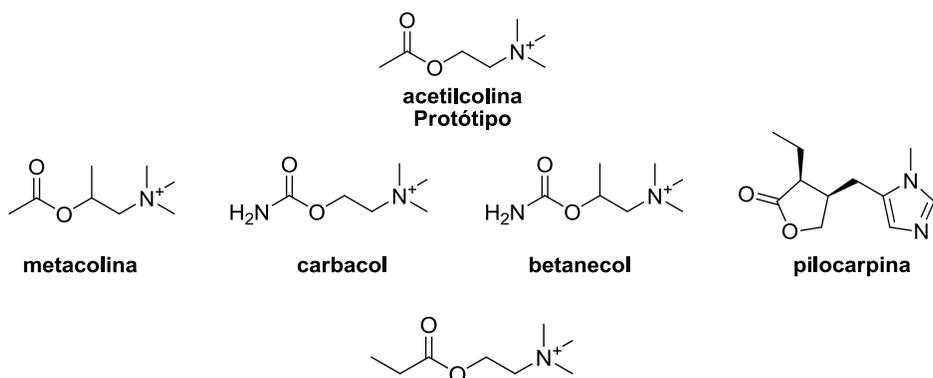


9. Analise o gráfico abaixo e aponte quais curvas representam o perfil de um agonista total, de um agonista parcial, de um antagonista e de um agonista inverso, justificando sua resposta:



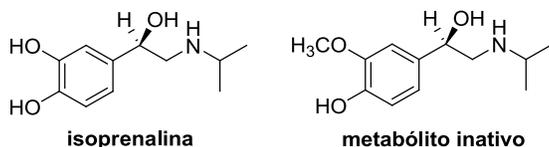
10. Por que é dito que certos fármacos possuem uma janela terapêutica pequena. A janela terapêutica está relacionada a toxicidade do fármaco? Embase sua resposta utilizando gráficos.

11. Os análogos da acetilcolina abaixo foram sintetizados levando-se em consideração modificações que poderiam resultar em agonistas colinérgicos. Assim, proponha três novas estruturas que poderiam ser sintetizadas buscando-se o desenvolvimento de novos agonistas e antagonistas desse receptor. Qual o efeito biológico esperado para as moléculas propostas (se agonista ou antagonista colinérgico)? Utilize o Scifinder ou Reaxys para verificar se as estruturas propostas já são conhecidas e se existem rotas sintéticas para as mesmas. (procure os professores caso não saiba utilizar o Scifinder web). Sugira razões para o propionil éster derivado abaixo não ligar-se ao receptor colinérgico.

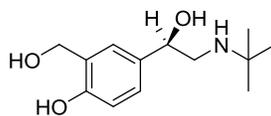


12. Diversos fármacos com ação nos receptores adrenérgicos foram desenvolvidos, com o objetivo de interferirem nos efeitos do Sistema Nervoso Simpático mediados pela ação da noradrenalina. Pesquise na literatura sobre os estudos de relação estrutura-atividade para agonistas e antagonistas adrenérgicos e responda as questões propostas:

a) A isoprenalina (agonista receptor adrenérgico β_1 e β_2) sofre ação metabólica para gerar o metabólito inativo mostrado abaixo. Sugira os motivos que levam a inatividade deste metabólito.



b) O salbutamol é um agente anti-asmático que age como agonista adrenérgico. Você esperaria seletividade entre receptores adrenérgico β_1 e β_2 ? Justifique sua resposta, com base nos estudos de relação estrutura-atividade para agonistas β -adrenérgicos encontrados na literatura.



R-salbutamol

c) O propranolol é um antagonista adrenérgico. Compare a estrutura do propranolol com a noradrenalina e identifique quais as características similares para ambas as moléculas. Sugira o porquê desta molécula agir como antagonista, ao invés de agonista, e diga se a mesma apresenta qualquer seletividade entre os diferentes tipos de receptores adrenérgicos.

13. Com base nas estruturas dos nucleotídeos, proponha três potenciais compostos capazes de inibir a síntese de DNA ou RNA. Utilize o Scifinder ou Reaxys para verificar se as estruturas propostas já são conhecidas e se já existem sínteses propostas para as mesmas. (procure os professores caso não saiba utilizar o Scifinder ou Reaxys).