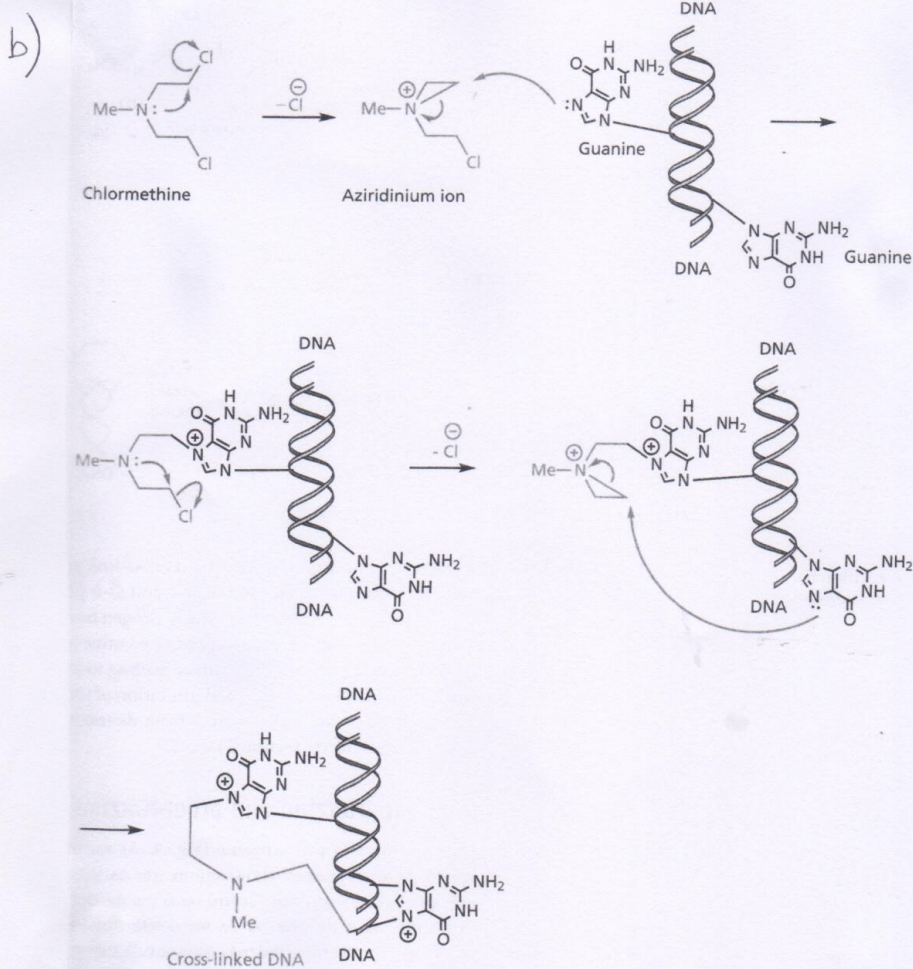
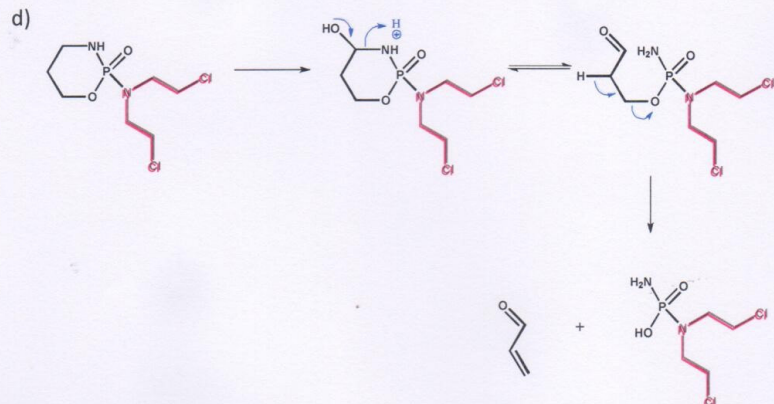


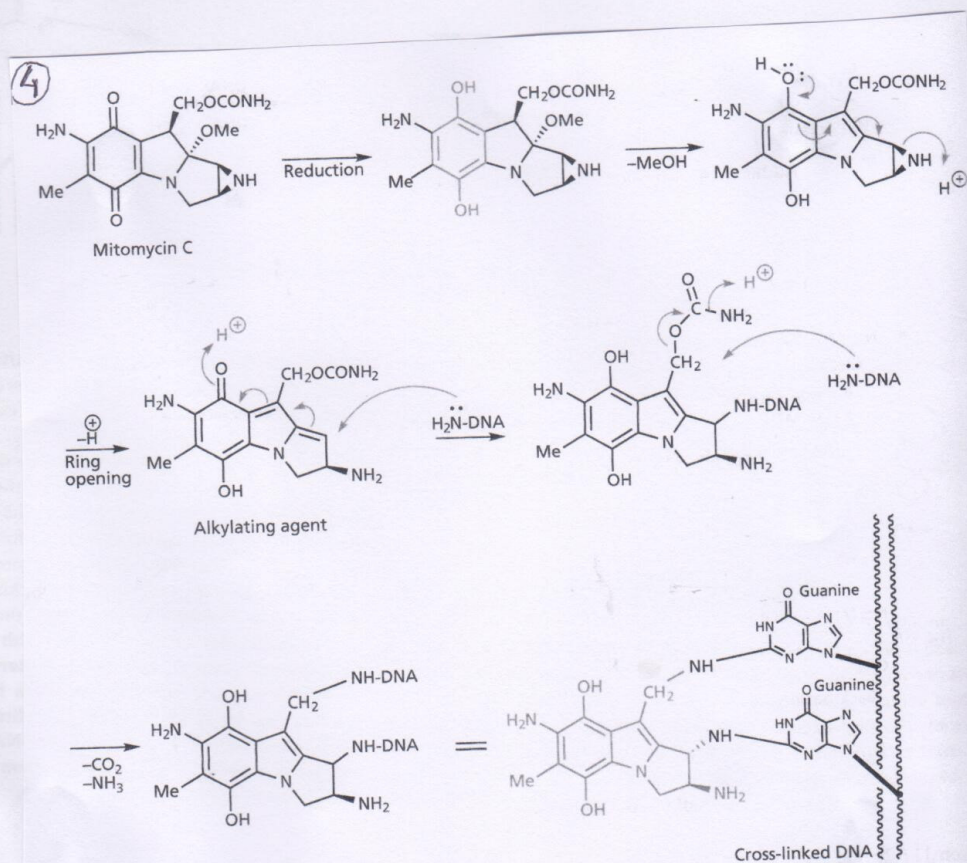
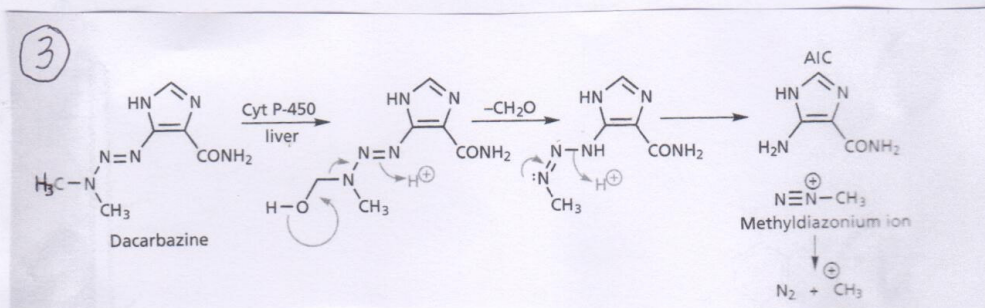
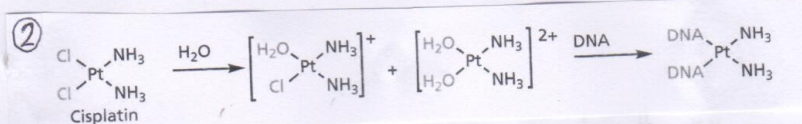
Exercícios Anticancerígenos – Respostas

1. a) Clometina. O par de elétrons do Nitrogênio está mais disponível para a formação do íon aziridínio, que é o intermediário reativo das mostardas nitrogenadas.

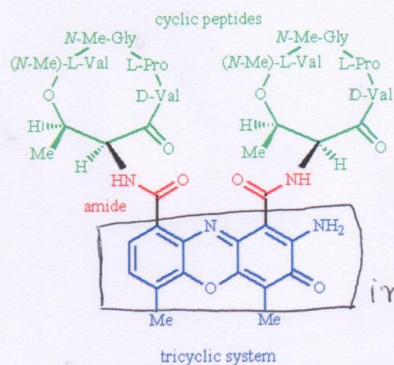
c) Melfalan: um aminoácido. Uracila mostarda: uma base nitrogenada. Estramustina: um esteroide. Essas subunidades ajudam a direcionar os fármacos para os locais de ação e diminuir toxicidade.



②



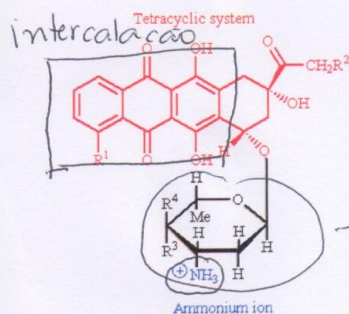
5. A estrutura do antibiótico **dactinomicina** é apresentada abaixo. Este fármaco atua como agente intercalante do DNA. Qual a região da molécula é predominantemente responsável por este mecanismo de ação? Por quê? Quais e onde devem ser as interações das outras partes da molécula?



A distorção causada pela dactinomina na dupla helice afeta a atividade da RNA polimerase DNA-dependente

intercalação

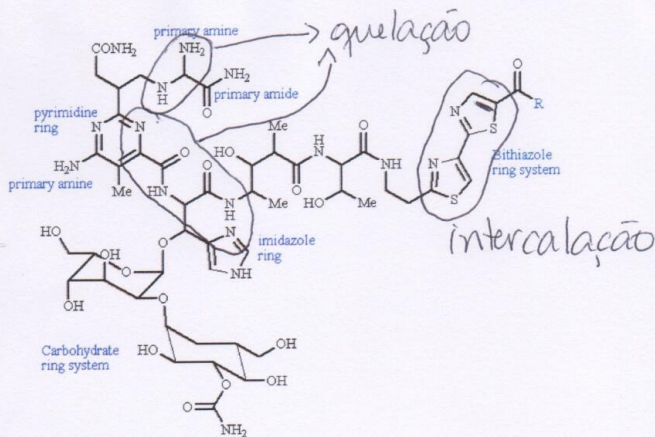
6. Qual a região da molécula responsável pelo mecanismo de intercalação da **antraciclina**, produto natural microbiano? Quais e onde devem ser as interações das outras partes da molécula?



→ interação iônica do -NH_3^+ com a cadeia de açúcar do DNA

7. As **bleomicinas** são glicopeptídeos naturais de origem microbiana que também atuam por intercalação no DNA e compreendem um dos poucos quimioterápicos que não causam depressão da medula óssea.

Qual a região da molécula responsável por este mecanismo de ação intercalante?

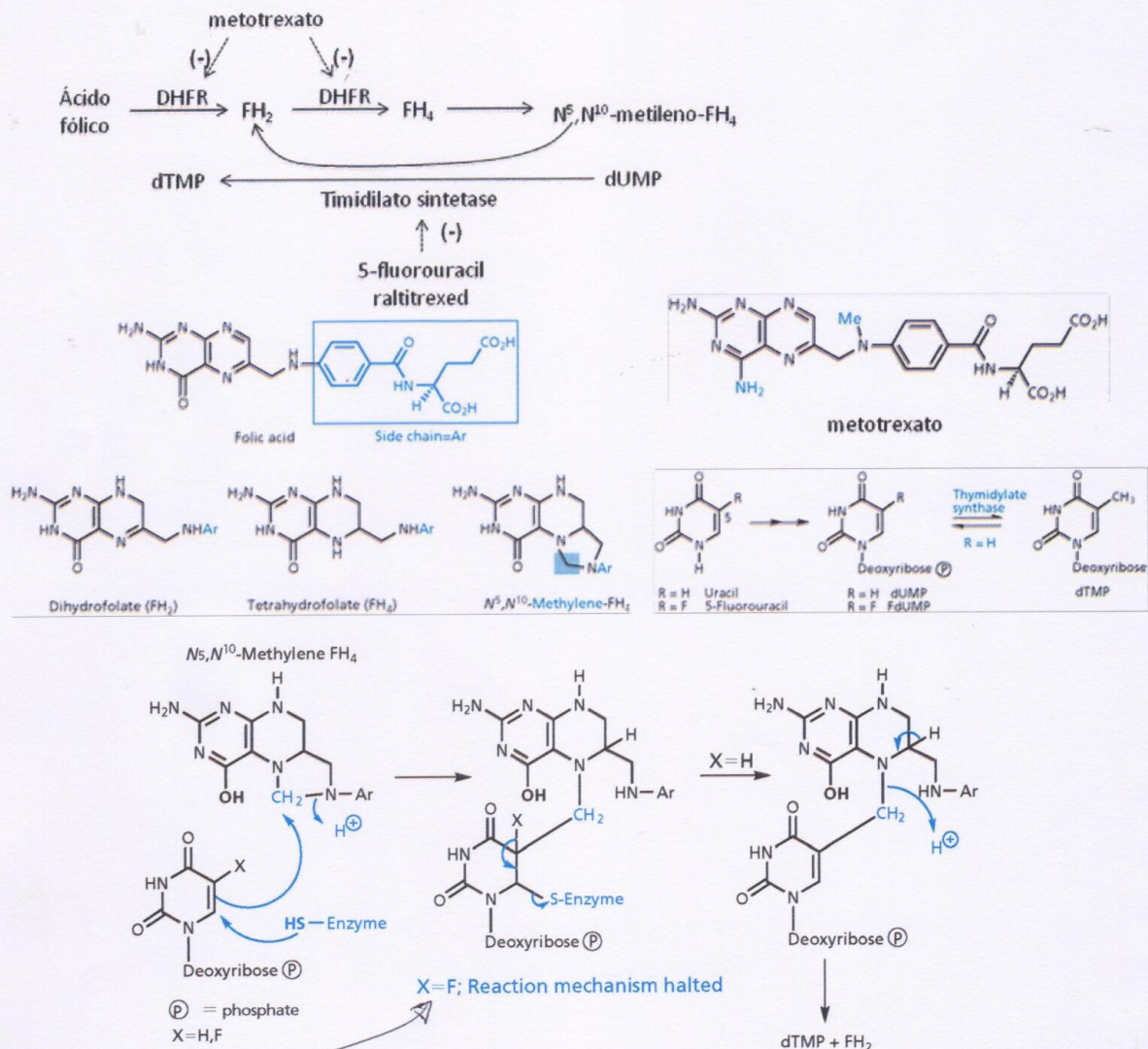


Após a intercalação, as bleomicinas também quelam Ferro (ion ferroso) como parte de seu mecanismo de ação. O ion ferroso quelado reage com oxigênio e é oxidado a ion férrico, levando a radicais superóxido ou radicais hidroxila. Estas espécies reativas abstraem átomos de hidrogênio do DNA, o que resulta na quebra das fitas, principalmente entre nucleotídeos purínicos e pirimidínicos.

Em que região da estrutura deve ocorrer esta quelação?

Exercícios – aulas anticancerígenos – INIBIDORES ENZIMÁTICOS (ANTIMETABÓLITOS) (QFII – Profa. Mônica)

8. **Diidrofolato redutase** é uma enzima crucial na manutenção dos níveis do cofator enzimático tetraidrofolato (FH_4). Sem este cofator a síntese de desoxi-timidinamonofofato (**dTMP**), catalisada pela enzima **timidilato sintetase** a partir de desoxi-uridinamonofofato (**dUMP**), fica comprometida, o que afeta a síntese de DNA e a divisão celular (ver esquema abaixo). Observe os esquemas e as estruturas abaixo e responda os itens a-d.

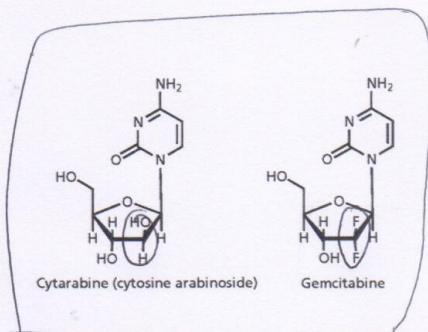


- a) Porque metotrexato e 5-fluorouracil são antimetabólitos? As estruturas são muito semelhantes aos substratos naturais das enzimas (falsos substratos)
- b) Algum destes agentes anticancerígenos é pró-fármaco? Se sim, qual deles é por quê?
5-Fluorouracil - pró-fármaco - precisa adicionar a desoxirribose para ser ativo
- c) Você diria que metotrexato e ácido fólico têm igual afinidade pelo sítio ativo da DHFR? Justifique sua resposta. Sim, estruturas muito semelhantes
- d) Como fluorouracil, considerado um inibidor suicida, exerce seu efeito de inibição da timidilato sintetase?

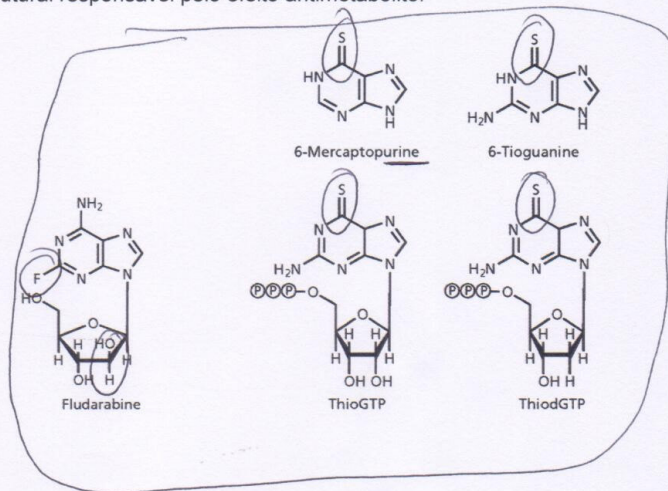
Ver mecanismo!

lig C-F não é clivada!

9. Observe as estruturas dos fármacos anticancerígenos abaixo. Indique os que são antimetabólitos das bases pirimidínicas (inibidores de DNA polimerase) e os que são antimetabólitos de bases purínicas. Em cada fármaco, identifique a subunidade estrutural responsável pelo efeito antimetabólito.



pirimidinas



purinas