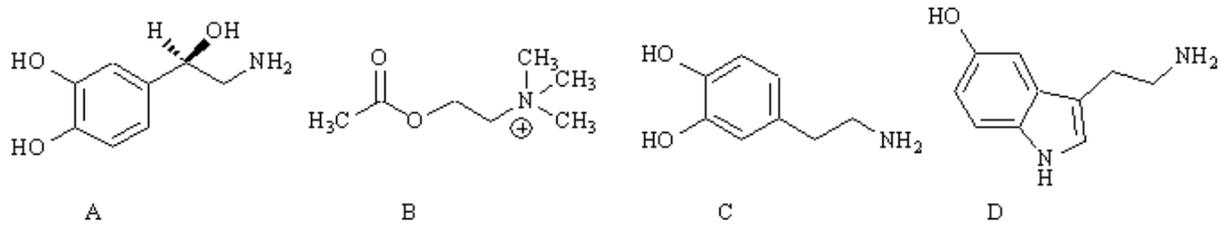


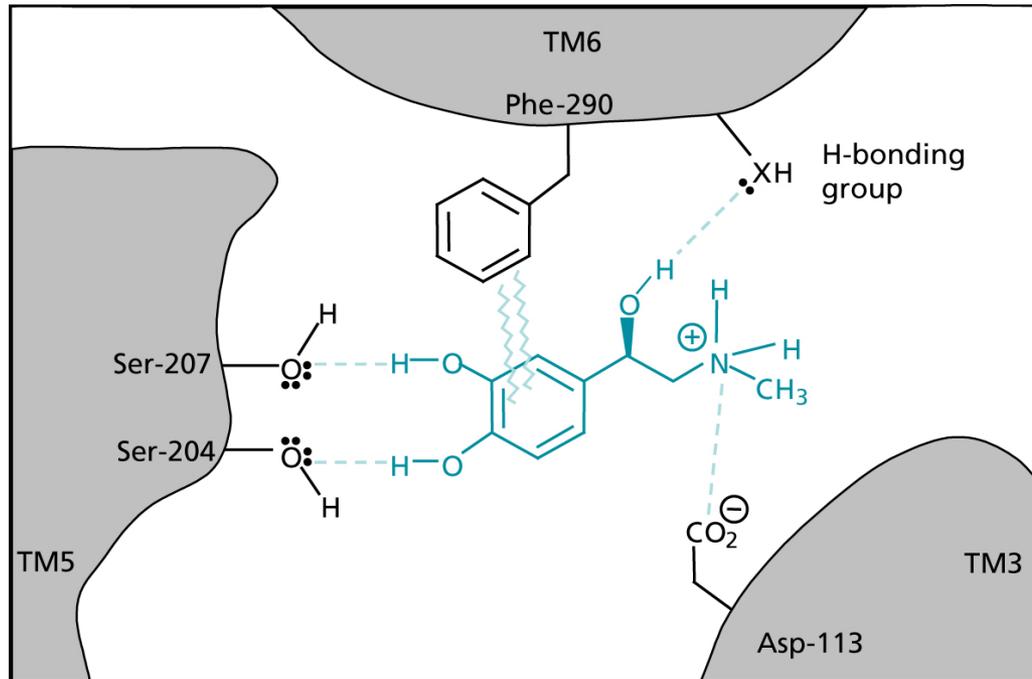
1. Qual das estruturas abaixo é o mensageiro químico natural do receptor adrenérgico? Mostre as interações deste neurotransmissor com o sítio de ligação no receptor adrenérgico.



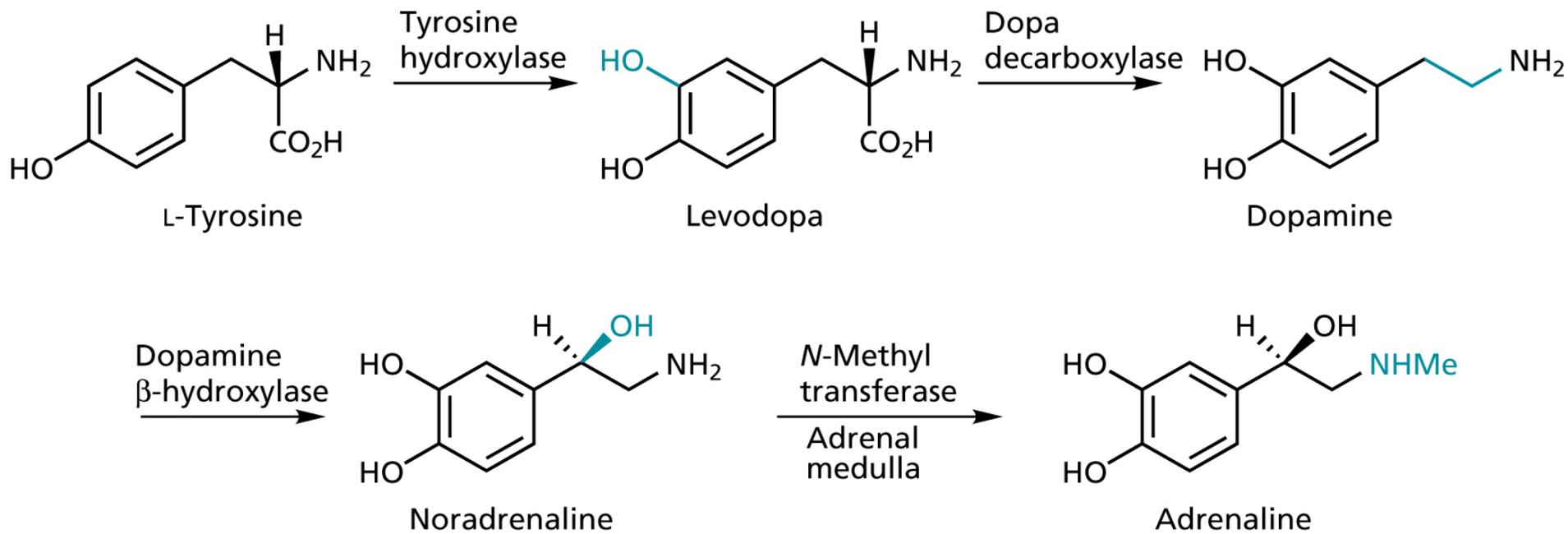
A – noradrenalina (norepinefrina)

Interações: iônica (-NH₃⁺); Lig. H (-OH ligada ao C benzílico); Lig. H (-OHs fenólicas); vdw (anel Aromático)

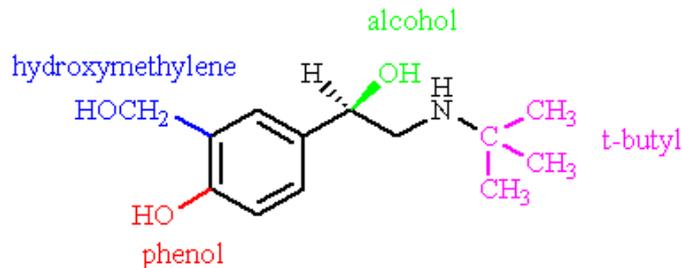
2.



3.



4. A estrutura apresentada a seguir é do agente anti-asmático salbutamol.



5. Qual dos seguintes grupos é importante para a seletividade frente aos β -adrenoceptores? Justifique

- a. O grupo hidroximetilênico.
- b. O fenol.
- c. O álcool.

d. O grupo *terc*-butílico.

A estrutura apresentada é um agonista adrenérgico com seletividade para os receptores β_2 , usada no tratamento da asma. Grupos alquílicos ligados ao N levam a seletividade frente ao receptor β -adrenérgico, que possui uma cavidade hidrofóbica adjacente ao sítio de interação iônica (do grupo amônio quaternário). Nos receptores α -adrenérgicos esta cavidade é menor e não acomoda os grupos alquílicos maiores que metílicos. O grupo *terc*-butílico promove seletividade β_2 , reduzindo os efeitos colaterais cardíacos.

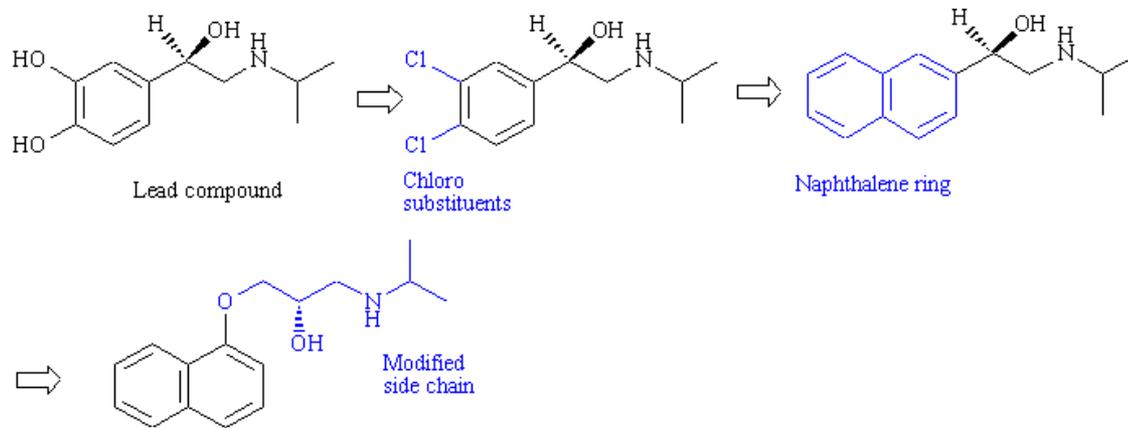
6. Qual dos grupos confere maior estabilidade metabólica, em comparação com a noradrenalina? Justifique.

R: O grupo hidroximetilênico. O grupo hidroximetilênico impede o reconhecimento do fármaco pela enzima COMT (catecol O-metiltransferase) que é responsável pelo metabolismo das catecolaminas. A metilação da -OH da posição 3 impede que este grupo interaja como doador de lig. H com o receptor adrenérgico. A substituição por grupo hidroximetilênico impede esta reação metabólica e permite que a lig. H seja mantida.

Observe o esquema abaixo e responda:

7. Qual o mecanismo de ação do agente terapêutico representado pela estrutura final e qual seu uso terapêutico?

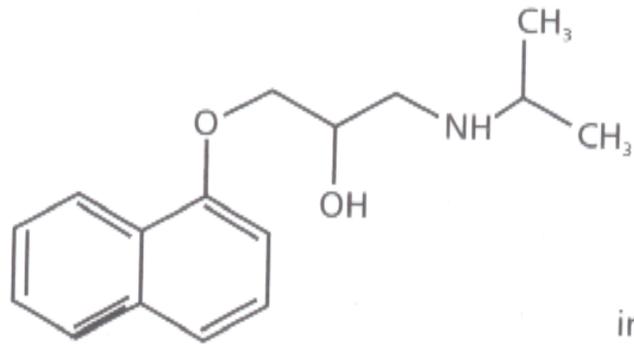
Agente cardiovascular. É um antagonista não seletivo dos receptores β -adrenérgicos



8. Qual o efeito da substituição dos dois grupos hidroxílicos por dois átomos de cloro?

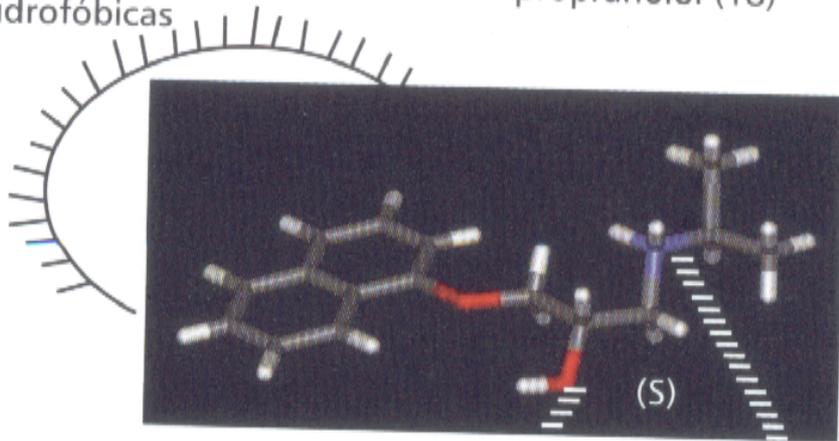
Eliminação da possibilidade de ligações de hidrogênio e Aumento de lipofilicidade.

9. A configuração absoluta da estrutura final influencia no reconhecimento molecular com o sítio receptor?



propranolol (18)

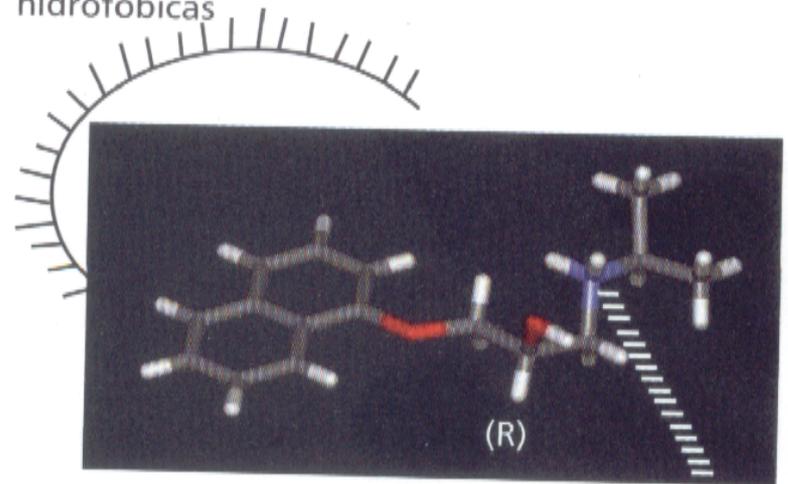
interações hidrofóbicas



(S)



interações hidrofóbicas

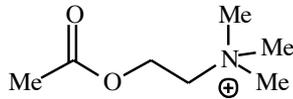


(R)

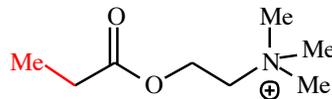


Lista de exercícios – fármacos que atuam no SNA – QFI / Profa. Mônica

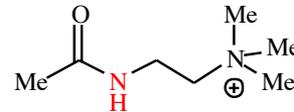
1. Com base no sítio de ligação da acetilcolina no receptor colinérgico, explique quais estruturas são mais prováveis de atuarem como agonistas ou não.



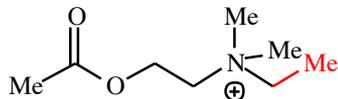
I



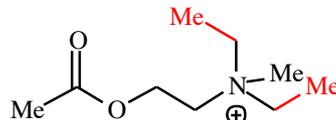
II



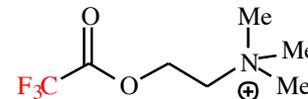
III



IV



V



VI

A **estrutura I** é a acetilcolina, o ligante natural do receptor.

A **estrutura II** tem um grupamento etílico próximo à função carbonílica, ao invés do grupamento metílico. O grupamento metílico da acetilcolina interage num pequeno bolsão hidrofóbico no sítio de ligação do receptor. O grupo etílico é maior e não interage nesta região, portanto este composto não deve atuar como agonista.

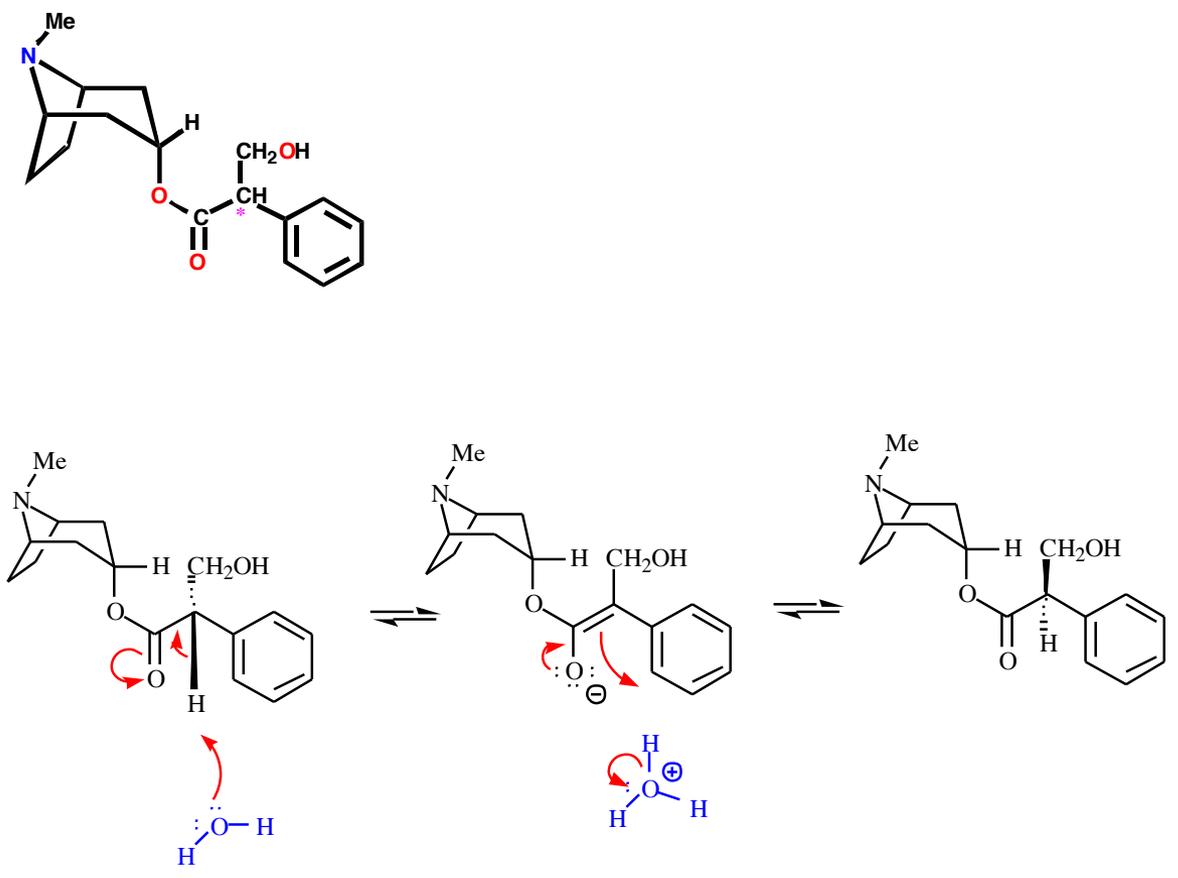
A **estrutura III** contém uma amida no lugar do éster. Este derivado deve ser mais estável à hidrólise que a acetilcolina e ter maior tempo de ação. Entretanto, substituindo o oxigênio por um NH o caráter deceptor de ligação de H (O) foi substituído por doador de H (NH). O modelo de interação (*figuras dos slides*) mostra que ambos os oxigênios atuam como aceptores de ligação de H. Assim, a substituição de um destes oxigênios por um doador de ligação de H enfraquece as interações e este composto deve ter atividade diminuída.

A **estrutura IV** contém um grupo *N*-etílico no lugar de um dos grupos *N*-metílicos. Dois dos três grupos *N*-metílicos se adequam em pequenos sítios hidrofóbicos enquanto o terceiro grupo *N*-metílico fica fora do sítio de ligação. Este análogo seria ativo, já que o grupo *N*-etílico poderia acessar a área que o terceiro grupo *N*-metílico não ocupa no sítio de ligação, enquanto os outros dois grupos *N*-metílicos interagiriam nos sítios hidrofóbicos pequenos.

A **estrutura V** é provavelmente inativa, já que há dois grupos *N*-etílicos e um deles deveria se adequar a um dos sítios hidrofóbicos pequenos para o composto apresentar atividade. Como isto não é possível, o composto não atua como agonista.

Na **estrutura VI**, o grupo metílico foi substituído por um grupo trifluorometílico. Os átomos de F são similares em tamanho aos átomos de H, assim não haveria problema na ocupação do bolsão hidrofóbico geralmente ocupado pela metila. O grupo $-CF_3$ tem forte efeito retirador de elétrons no carbono carbonílico vizinho, tornando-o mais susceptível ao ataque nucleofílico por água e enzimas. Assim, a estrutura deve ter meia-vida reduzida em relação à acetilcolina, diminuindo sua possível ação agonista (pela rápida inativação por esterases).

2. Sugira um mecanismo pelo qual a atropina é racemizada.



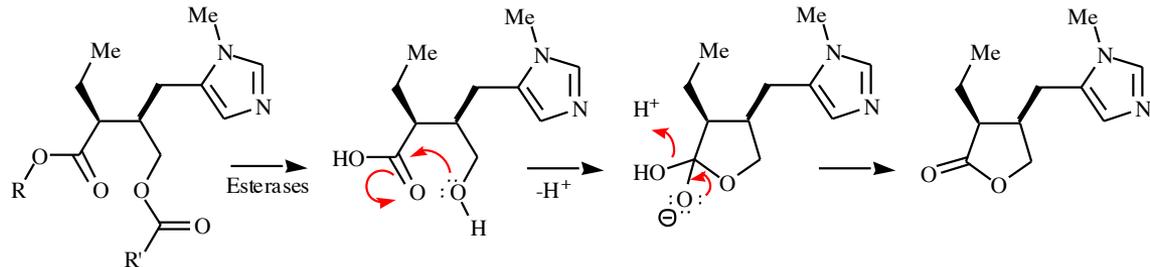
3. A pilocarpina é um agonista colinérgico muscarínico, usada para tratamento de glaucoma.

a) Explique como o diéster abaixo poderia atuar como pró-fármaco da pilocarpina.

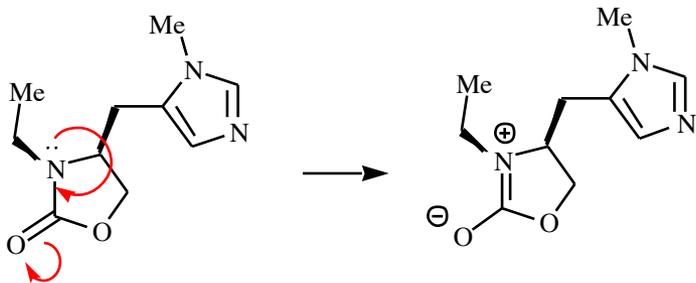
b) Que vantagem o análogo de pilocarpina poderia apresentar sobre a pilocarpina?



a)

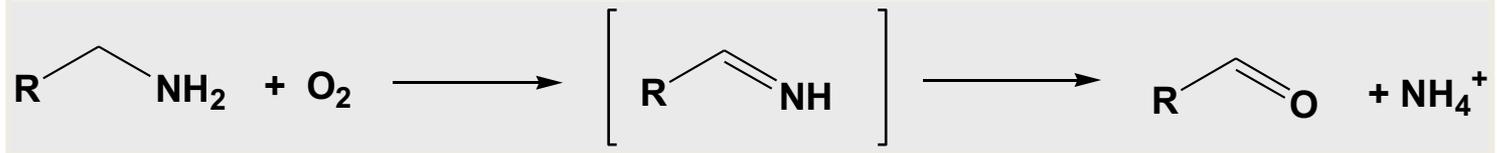


b) O átomo de N posicionado próximo ao C carbonílico irá estabilizar este grupo frente ao ataque nucleofílico, devido ao par de elétrons livre, de tal forma que a molécula permanece ciclizada. A molécula terá maior tempo de meia-vida *in vivo*.

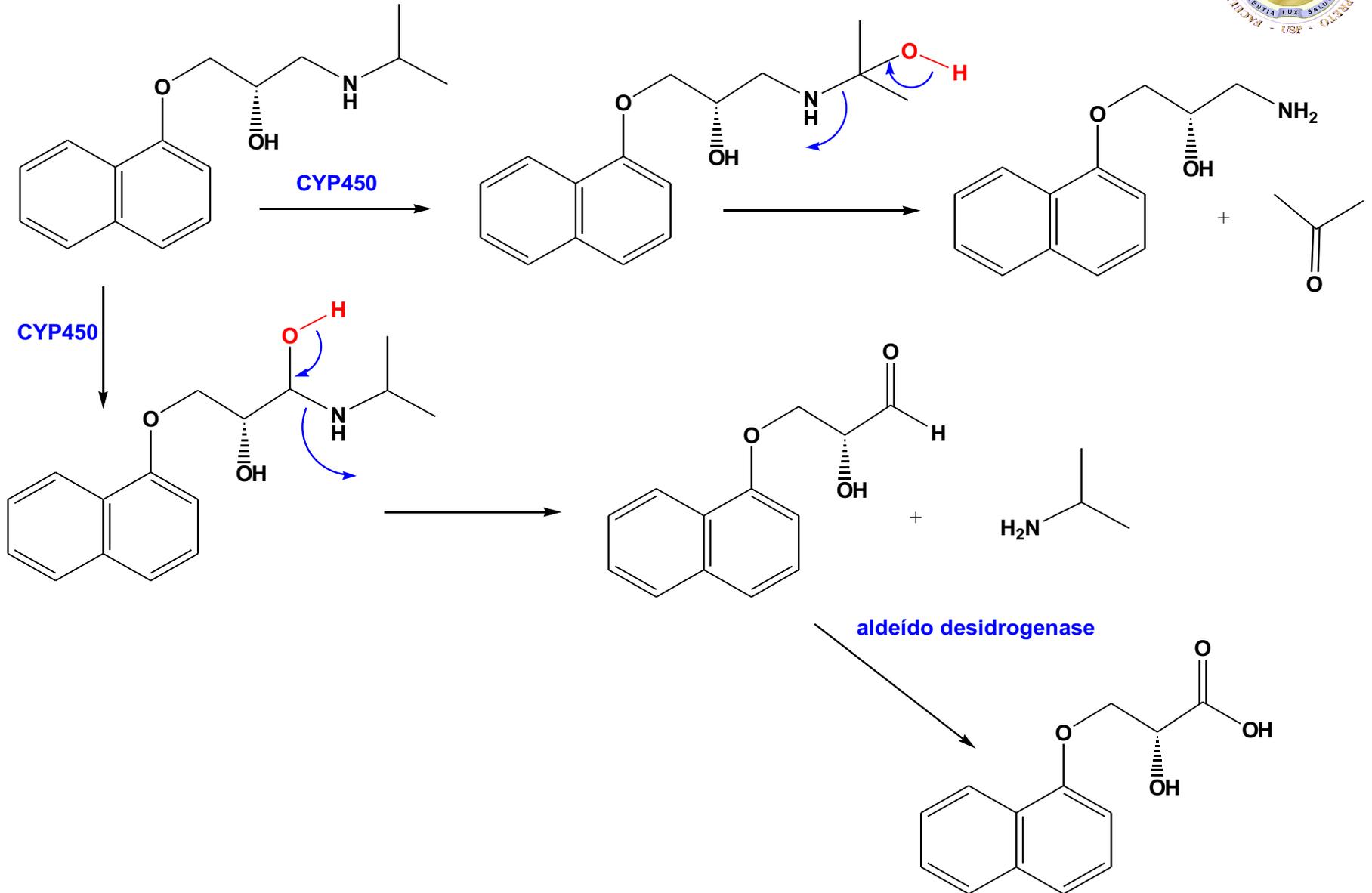


Desaminação oxidativa de aminas

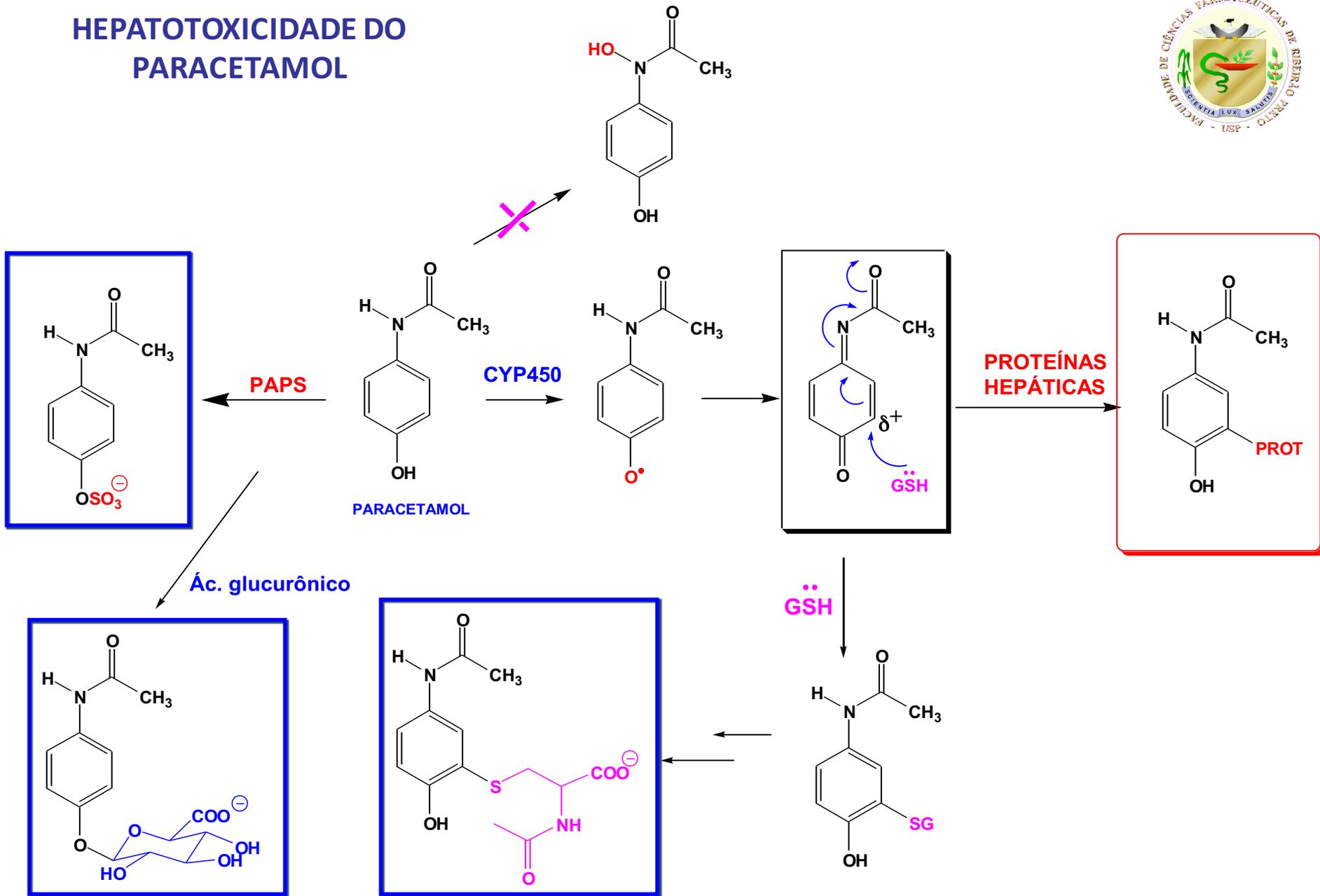
Monoamino oxidase (MAO) e diamino oxidase (DAO)



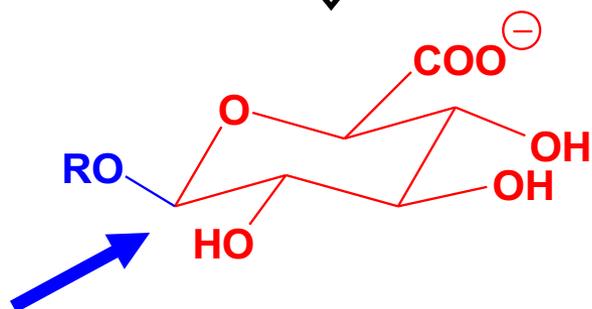
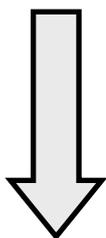
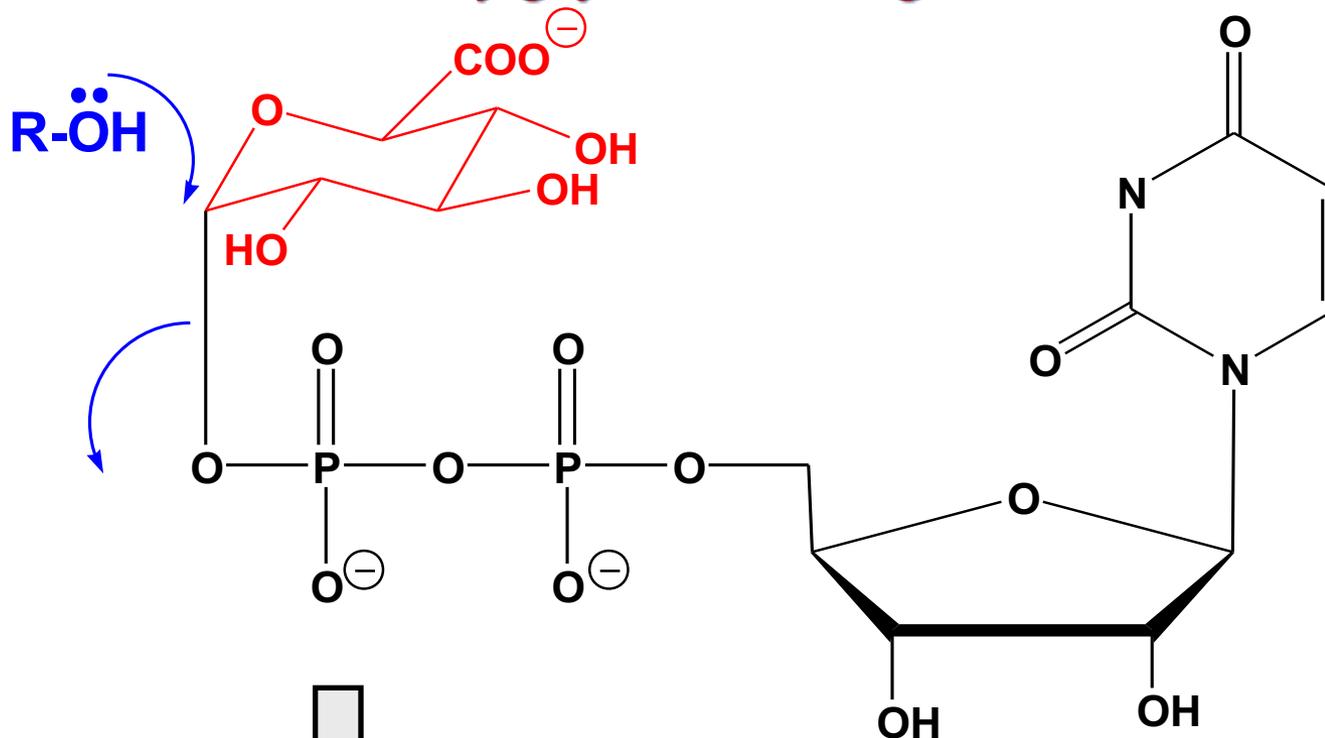
METABOLISMO DO PROPRANOLOL: metabólitos inativos



HEPATOTOXICIDADE DO PARACETAMOL



Conjugação com ácido glucurônico

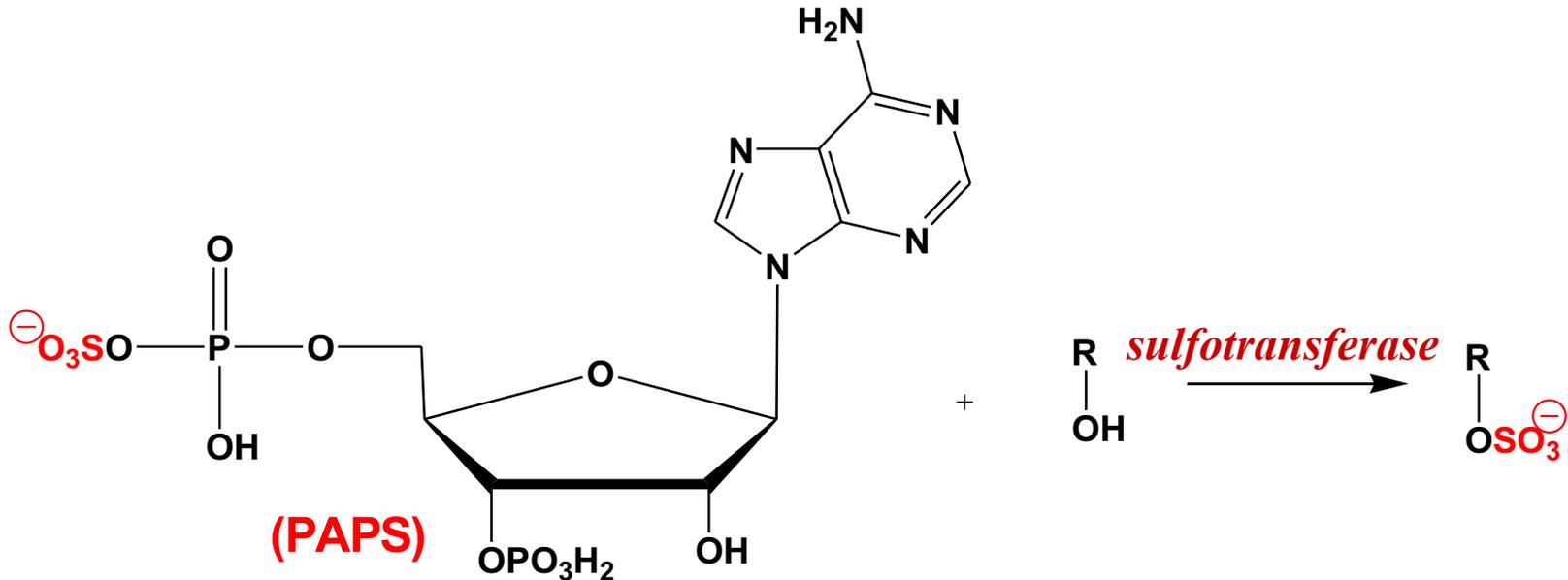
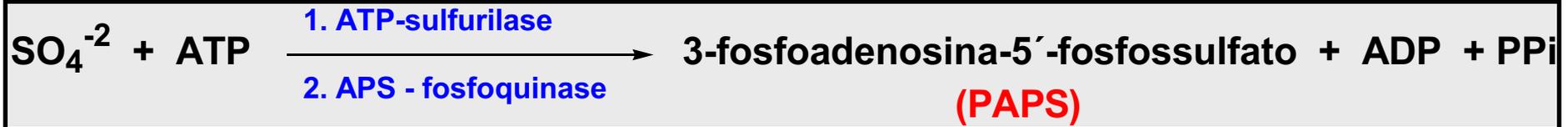


UDP – glucuronato

Ácido glucurônico uridina difosfato – UDPGA
forma do ácido glucurônico ativada

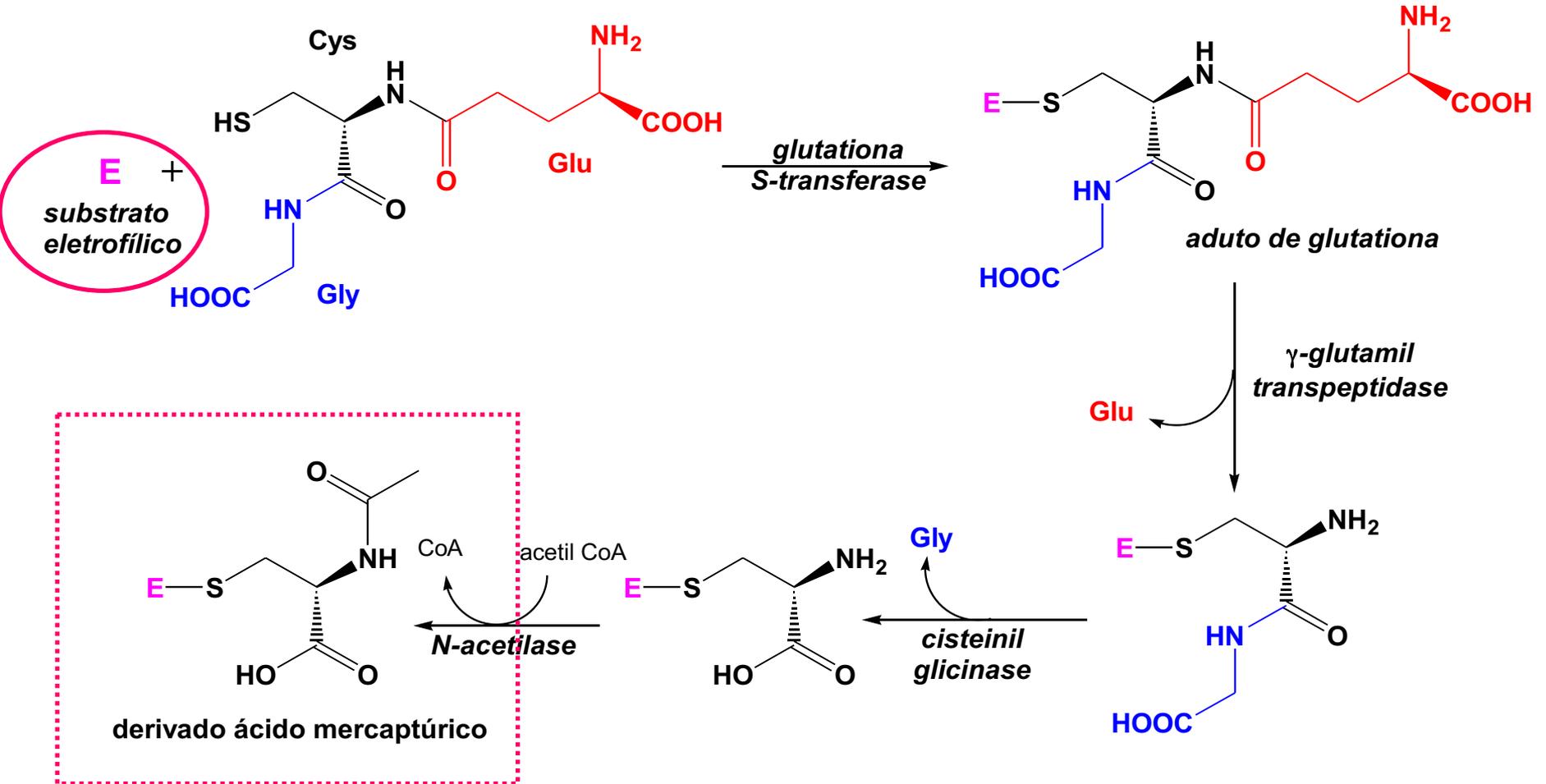
Substratos nucleofílicos

Conjugação com sulfato

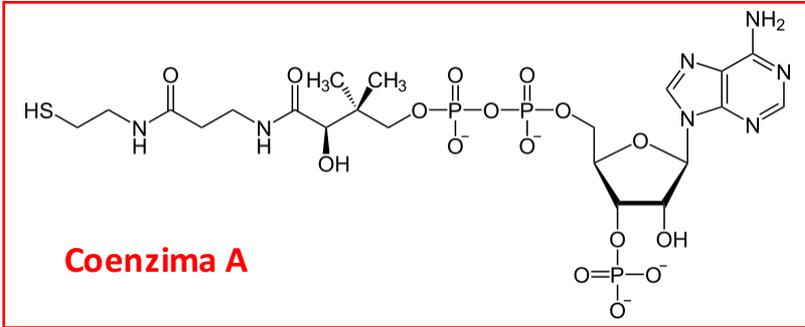


Substratos nucleofílicos, porém esta reação ocorre com menor frequência em comparação com glucuronidação, devido a menor disponibilidade de sulfato inorgânico em mamíferos

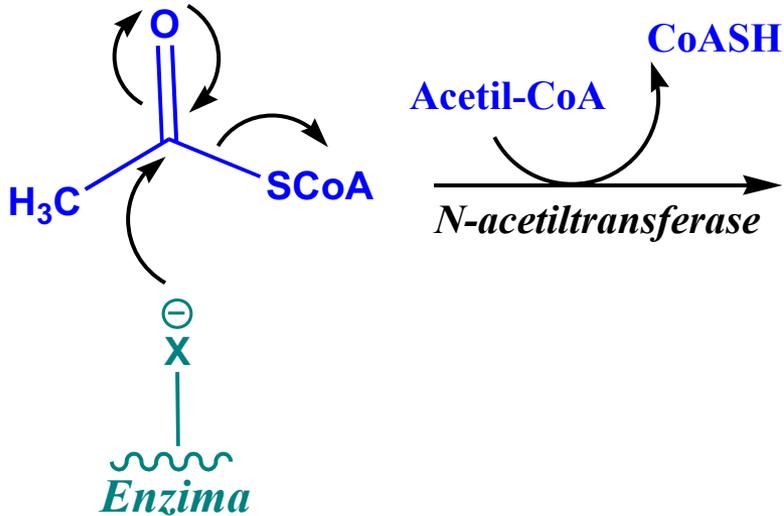
Conjugação com glutathiona (GSH)



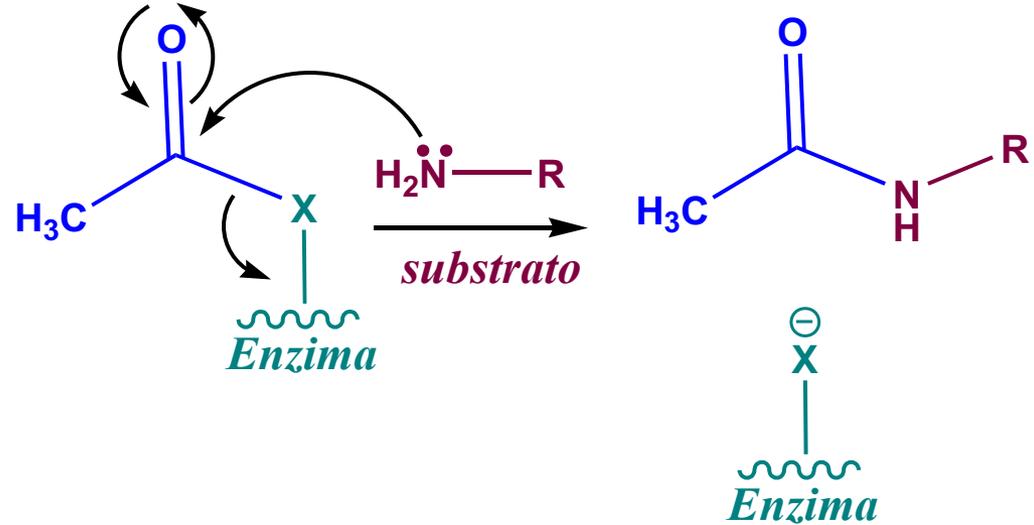
Conjugação com acetila



Coenzima A



Inicialmente um resíduo do sítio ativo da **N-acetiltransferase** é acetilado



Gera produtos mais lipofílicos

Geralmente desativa o fármaco

Ocorre em poucos fármacos

