

BIO0229 - Genética Humana

Lista de Exercícios 10

Questão 1. Qual o papel das enzimas citocromo P450 e glutathione transferase no metabolismo de fármacos? Em qual fase (I ou II) essas enzimas atuam?

Questão 2. Analise os casos abaixo:

(1) As proteínas humanas do citocromo P₄₅₀ fazem parte de uma grande família de 56 enzimas, cada uma codificada por um gene *CYP* diferente. Os citocromos P₄₅₀ são agrupados em 20 famílias de acordo com as homologias de suas sequências de aminoácidos.

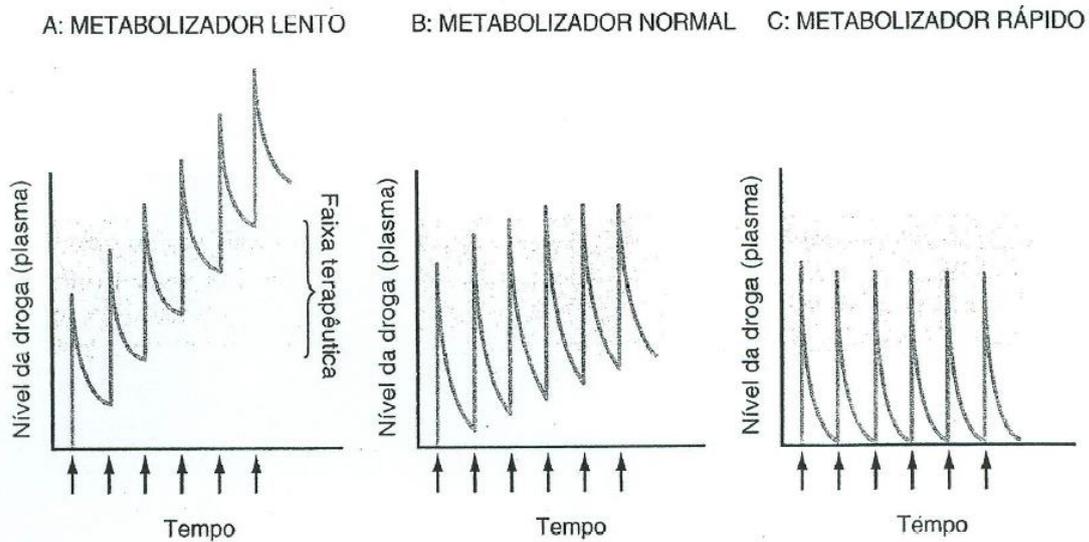
(2) CYP2D6 é uma isoforma de citocromo P₄₅₀ que está envolvida no metabolismo de mais de 70 drogas diferentes, tendo dezenas de alelos codificando para enzimas com atividade reduzida, ausente ou aumentada, levando ao metabolismo normal, lento ou ultrarrápido.

(3) Um indivíduo apresenta fenótipo de metabolizador lento, apresentando uma mutação de ponto em uma das cópias do gene *CYP2D6* que reduz drasticamente a atividade da enzima. Em relação a segunda cópia desse gene, esse indivíduo apresenta uma deleção.

Relacione os casos acima aos seguintes conceitos:

- (a) heterozigoto composto
- (b) heterogeneidade de locus
- (c) heterogeneidade alélica

Questão 3. Os gráficos abaixo representam variações nas concentrações de uma droga no plasma de pacientes com diferentes capacidades de metabolizar fármacos. As setas indicam o momento em que o indivíduo recebeu o tratamento com a droga.



A dose (ou concentração) de um fármaco administrada para um paciente de metabolismo lento (painel A) deve ser maior ou menor do que a dose administrada para um indivíduo de metabolismo rápido (painel C).

Justifique.

Questão 4 – Codeína é uma molécula com fraca potência narcótica. Porém após reação química catalisada pelo citocromo P₄₅₀ (CYP2D6), a codeína é convertida em morfina que apresenta efeito analgésico 10 vezes maior. Portanto, codeína pode ser considerada uma pró-droga que é ativada por CYP2D6. Como você imagina que devam ser os efeitos terapêuticos e tóxicos de uma mesma dose de codeína para metabolizadores lentos e metabolizadores ultra-rápidos? Nesses casos, o que deveria ser feito em relação as doses da codeína aplicada?