**FBF0604 - Planejamento de Fármacos (2024)**

# Fase Farmacodinâmica – Mecanismo de ação de fármacos – Interação Fármaco ou Composto Bioativo e Receptores

**Prof. Dr. Rodrigo Vieira Gonzaga**

**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**
**Universidade de São Paulo**

**2024**

# FASES DA AÇÃO DE UM FÁRMACO

1. Farmacêutica
2. Farmacocinética
3. Farmacodinâmica


- Fernandes, T.B.; Parise Filho, R. Ferreira, E.I; Barreiro, E.J; Giarolla, J.; Parise Filho, R. **Fundamentos de Química Farmacêutica Medicinal**. 2022.
- PATRICK, G. L. **An introduction to medicinal chemistry,** 6 ed. Oxford: Oxford University Press, 2017. 875p
- Lemke, T.L.; Williams, D.A. In: Fifer, K.E. **Foye´s Principles of medicinal chemistry**. Filadelfia: Lippincott and Wilkins, 2013.

# FASES DA AÇÃO DE UM FÁRMACO

## FASE FARMACÊUTICA

HIDROSSOLUBILIDADE

DESINTEGRAÇÃO

DISSOLUÇÃO

## FASE FARMACOCINÉTICA

ABSORÇÃO

LIPOSSOLUBILIDADE

DISTRIBUIÇÃO

RELAÇÃO pH/pKa

METABOLISMO

EXCREÇÃO

## FASE FARMACODINÂMICA

EFEITOS ESTÉRICOS

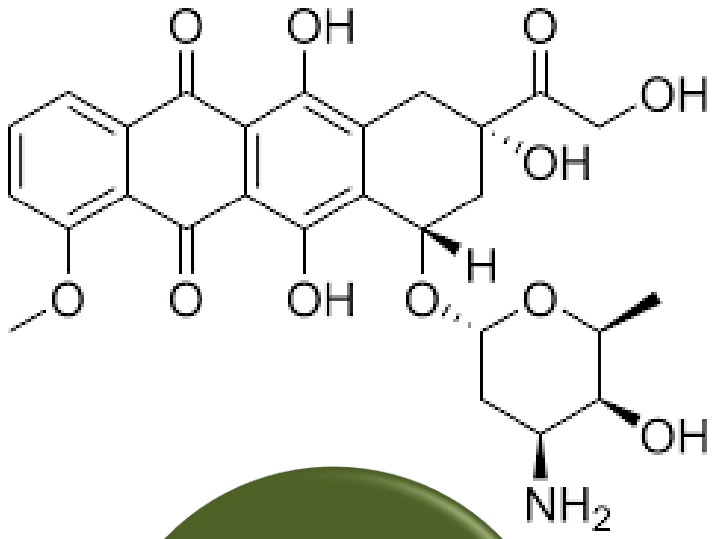
INTERAÇÃO FÁRMACO-RECEPTOR

## EFEITO BIOLÓGICO

# FÁRMACO

Interação complementar ao alvo

Estrutura química




Alterações bioquímicas e fisiológicas

Grupos funcionais

Propriedades FQ

# Ação dos fármacos

AÇÃO

INESPECÍFICOS

ESPECÍFICOS

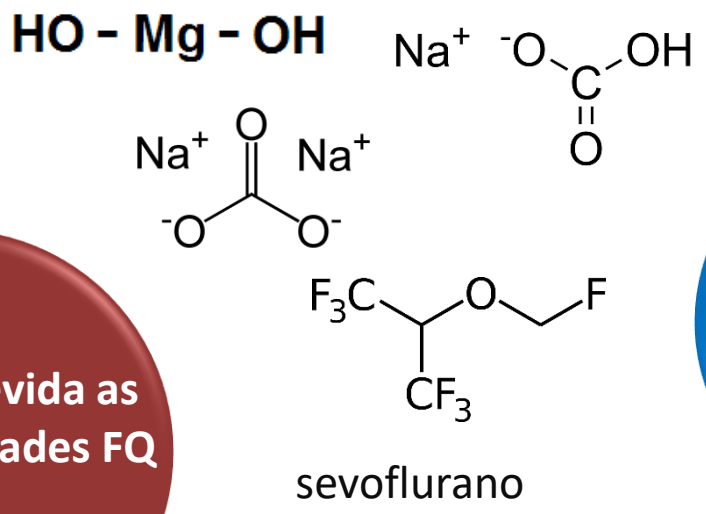
Reconhecimento do fármaco é devido ao seu arranjo espacial

Ação seletiva a um alvo específico

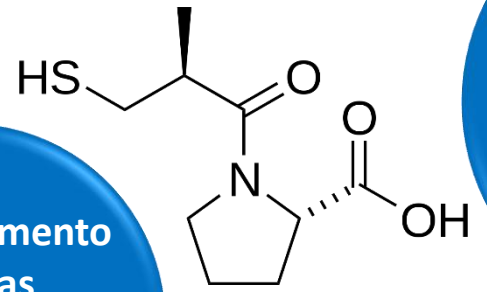
Ação devida as propriedades FQ

Reconhecimento tbm das propriedades estruturais da molécula

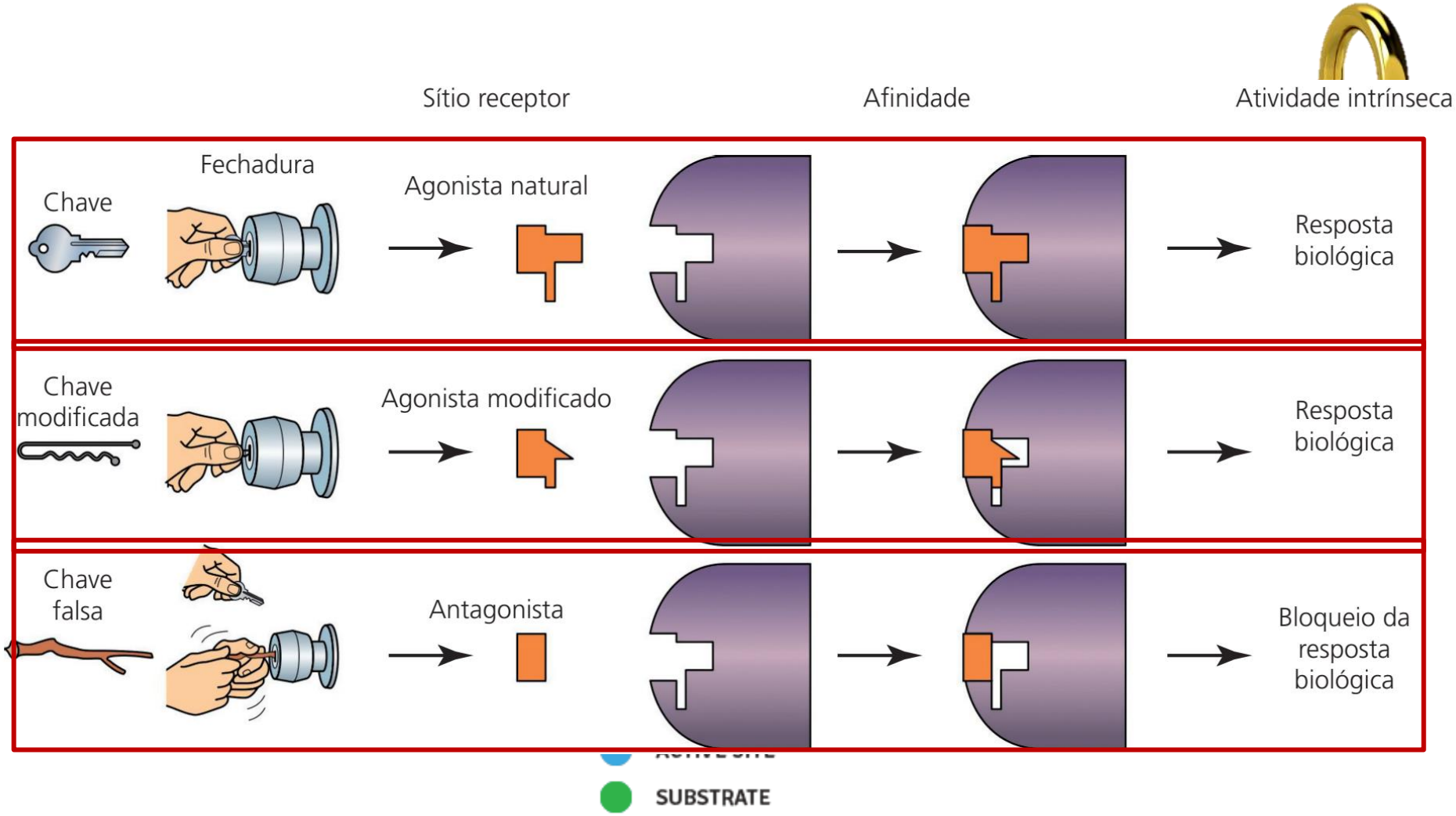
complementaridade



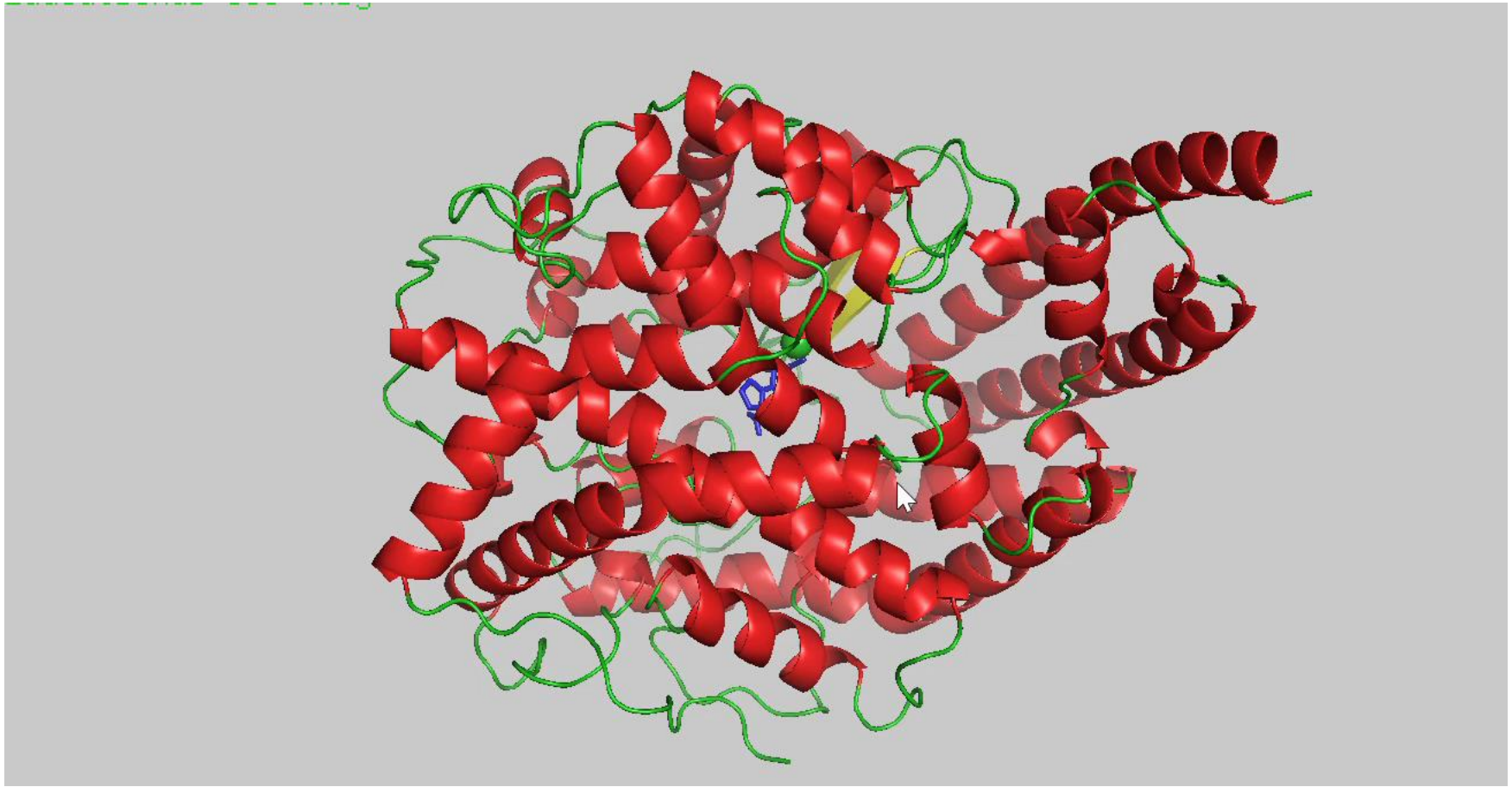

sevoflurano



# Interação fármaco-ALVO

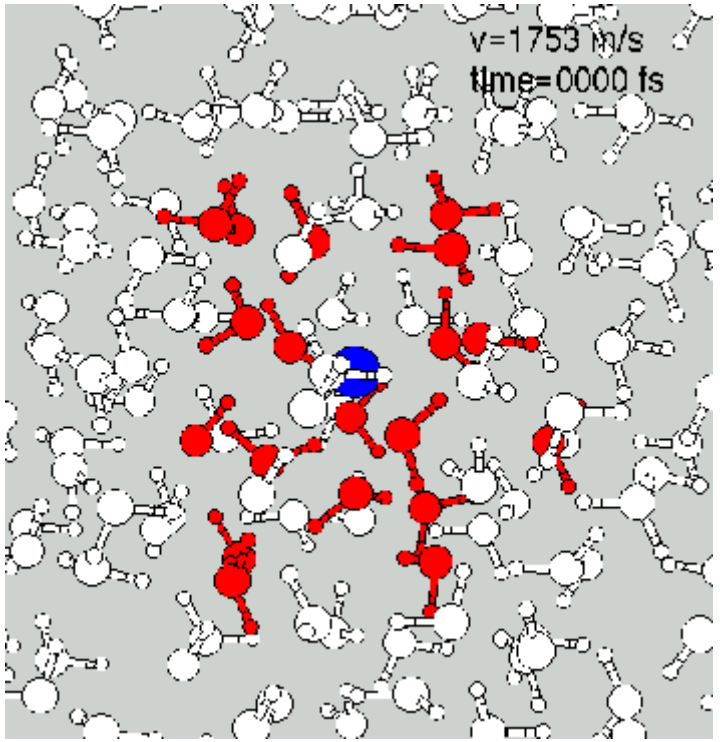


# Interação fármaco-ALVO



# Plasticidade do ALVO

Acomodação do sítio receptor e do efetor até menor energia do complexo

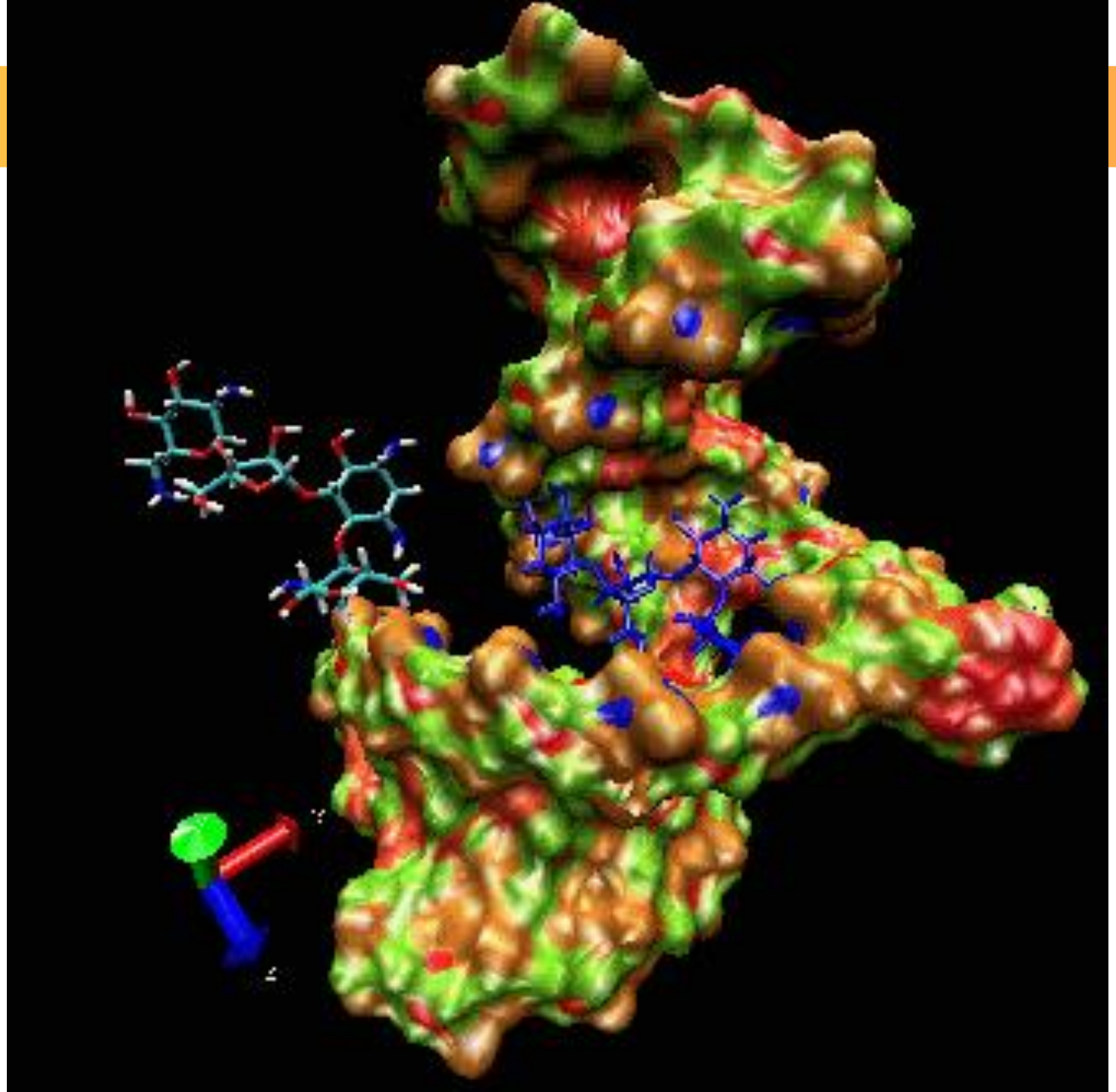



Rigidez o receptor limita o planejamento

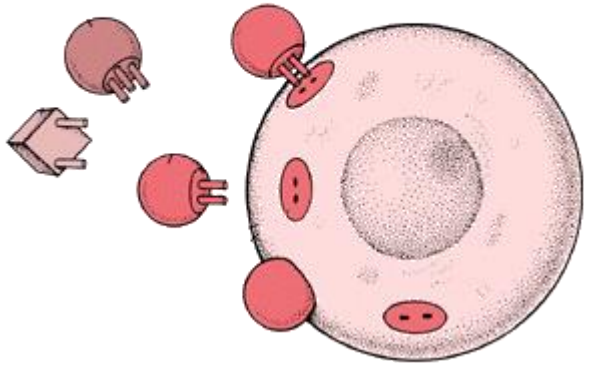
Estudos termodinâmicos

Koshland introduziu aspectos dinâmicos

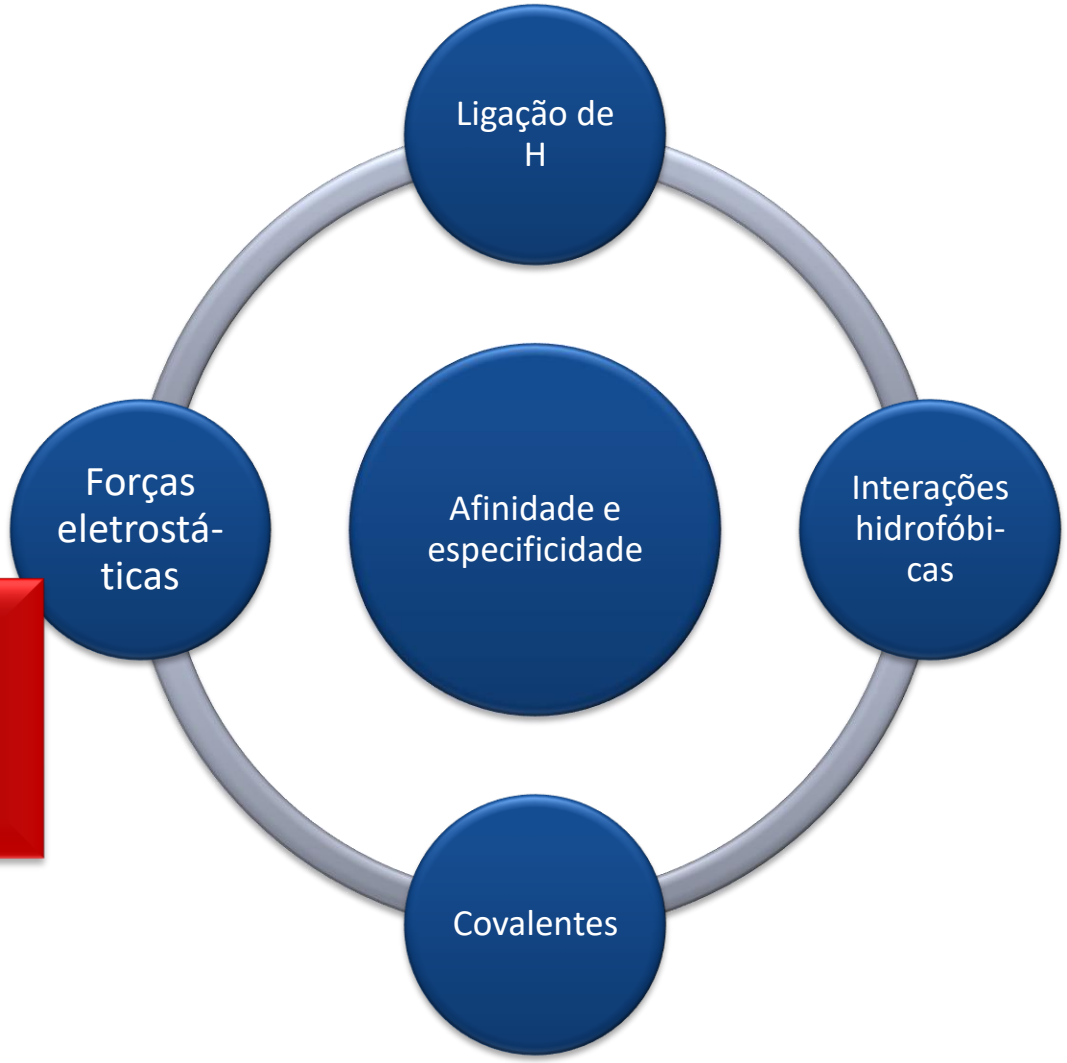
ENCAIXE INDUZIDO



# INTERAÇÃO FÁRMACO-ALVO

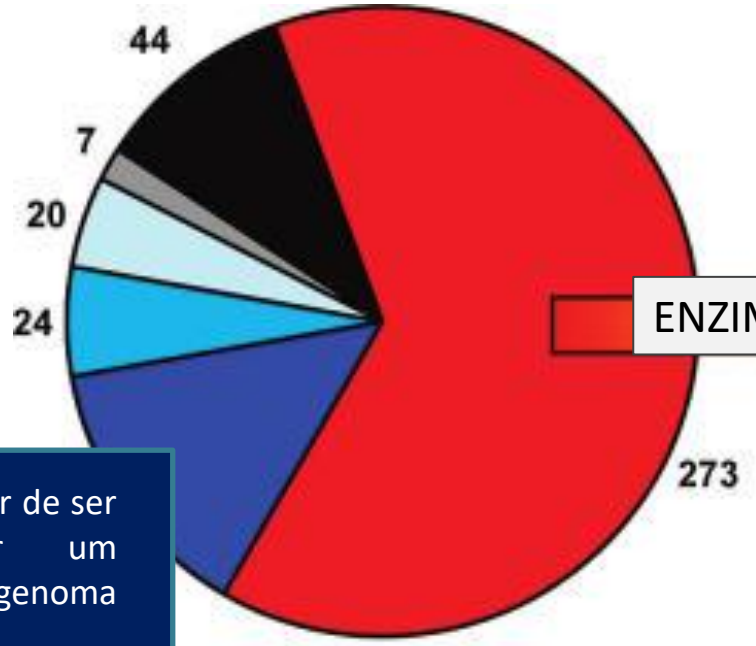


- Dipolo-dipolo
- Íon-dipolo

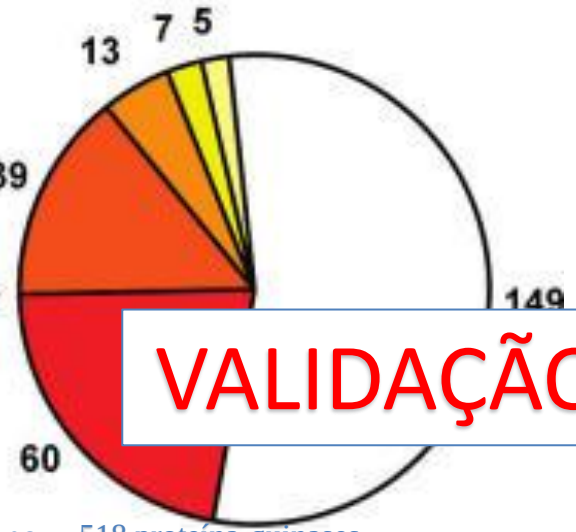


# ALVOS MOLECULARES

## ALVOS MOLECULARES




ENZIMAS




VALIDAÇÃO

Quinoma humano - 518 proteína-quinases – 1,7% do genoma humano, e em torno de 20 lipídio-quinases

Duong-Li, Peterson. *Current Protocol Pharmacology, 2014*

- Enzimas
- Receptores de membrana
- Fatores de transcrição
- Canais iônicos
- Transportadores
- Outros alvos

- quinases
- proteases
- fosfatases
- citocromo P450
- fosfodiesterases
- outras enzimas

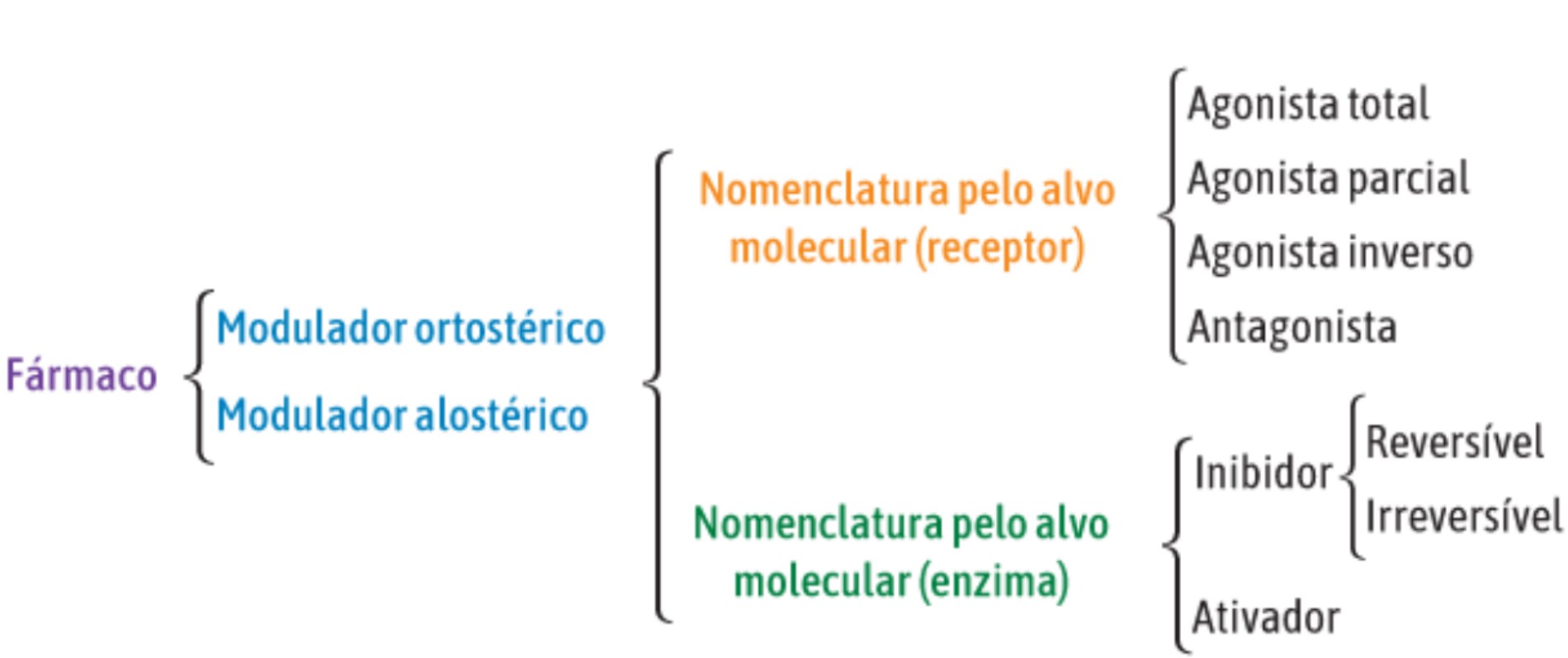
*Druggability* – capacidade de um alvo molecular de ser modulado de forma favorável por um fármaco/composto bioativo – somente 10% do genoma humano oferece alvos *druggable.*

Estratégias de validação de alvos
Genéticas
Químicas
Terapêuticas

Deu. *The FEBS Journal, v.*284, p.2604–2628, 2017.

*m*. 2010, 53, 8461–8467

# CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS QUANTO AO LOCAL DE AÇÃO E MECANISMO DE MODULAÇÃO



# INIBIDORES ENZIMÁTICOS

INIBIDORES ENZIMÁTICOS

- **REVERSÍVEIS**
  - **COMPETITIVOS**
  - **NÃO COMPETITIVOS**
- **IRREVERSÍVEIS**
  - **ESTADO DE TRANSIÇÃO**
  - **SUICIDAS**
  - **ANTAGONISTAS METABÓLICOS**

# ESQUEMA [illegible]ISTEMAS RENINA-ANGIOTENSINA E CALICREÍNA-CININA

PLANEJAMENTO RACIONAL

INIBIDORES ENZIMÁTICOS COMPETITIVOS REVERSÍVEIS

**[illegible]giotensinogênio** — $H_2N$AspArgValTyrIleProPheHisLeuLeuValTyrR

RENINA

**Angiotensina I** — $H_2N$AspArgValTyrIleProPheHisLeuCOOH

ECA

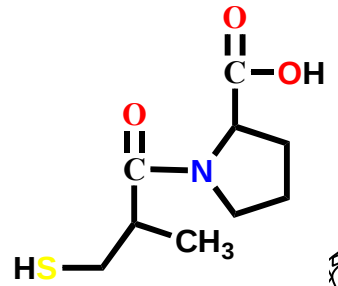
**Angiotensina II** — $H_2N$AspArgValTyrIleProPheCOOH

cininogênio

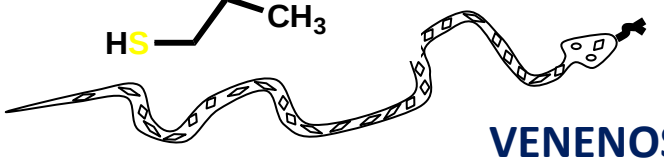
CALICREÍNA

bradicinina

hexapeptídio inativo



CAPTOPRIL



VENENOS

*B. jararaca*

RECEPTOR DE ANGIONTENSINA II

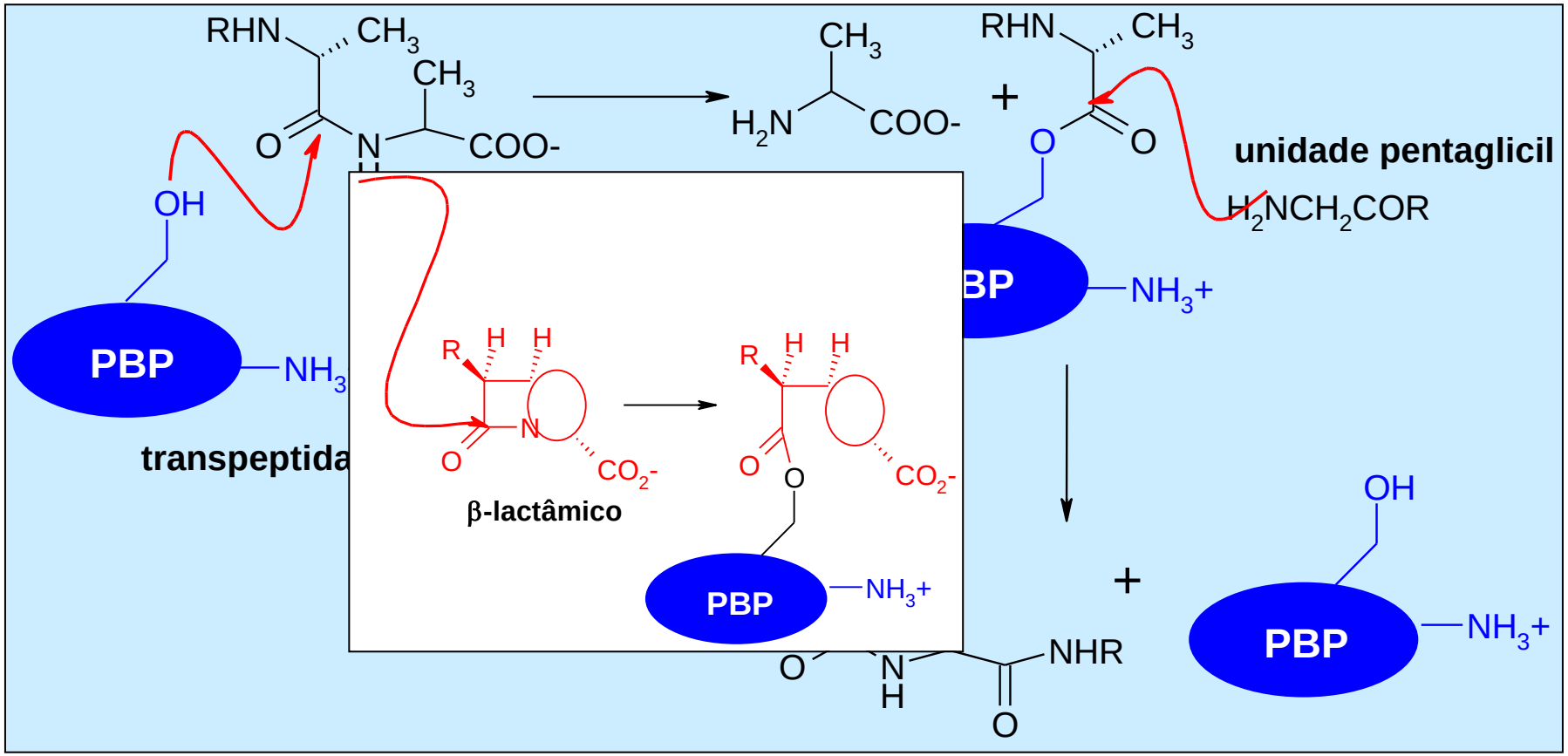
VASOCONSTRIÇÃO DIRETA

VASOCONSTRIÇÃO INDIRETA

AUMENTO DA PRESSÃO SANGUÍNEA

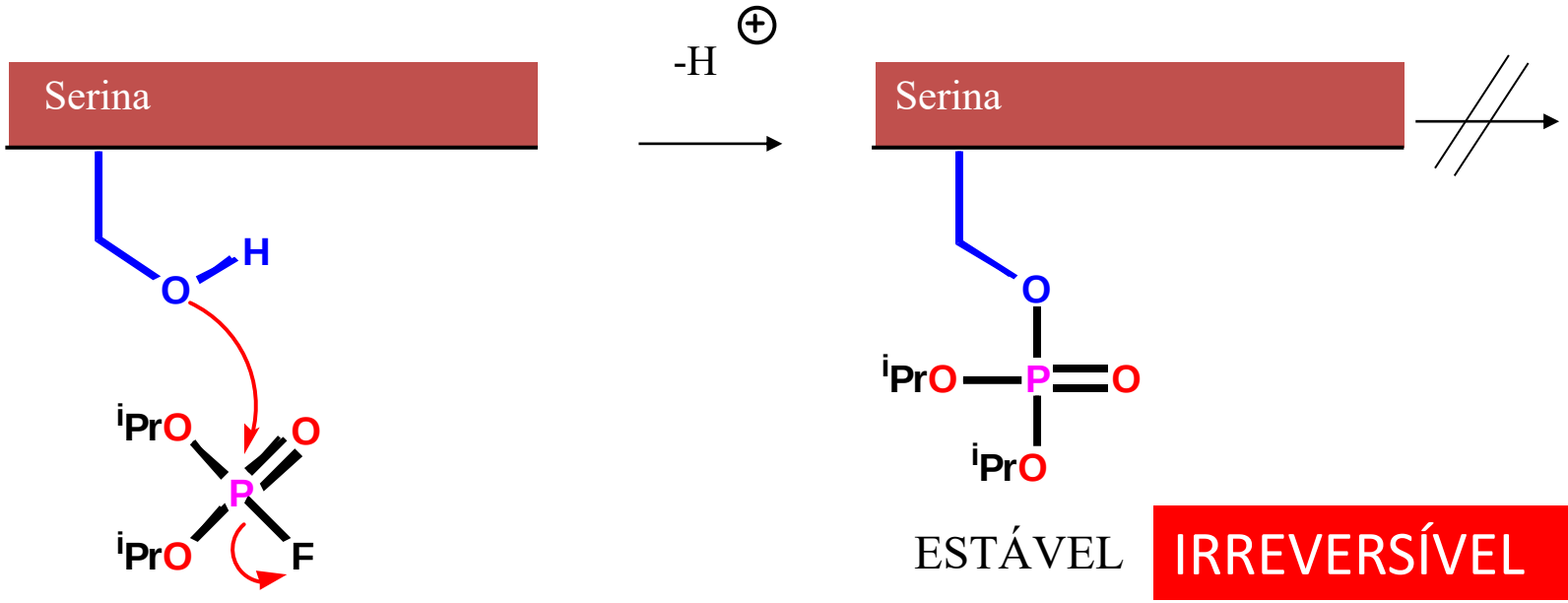
# ANTIBIÓTICOS β-LACTÂMICOS

INIBIDORES ENZIMÁTICOS COMPETITIVOS IRREVERSÍVEIS



# ORGANOFOSFORADOS

INIBIDORES
ENZIMÁTICOS
COMPETITIVOS
IRREVERSÍVEIS

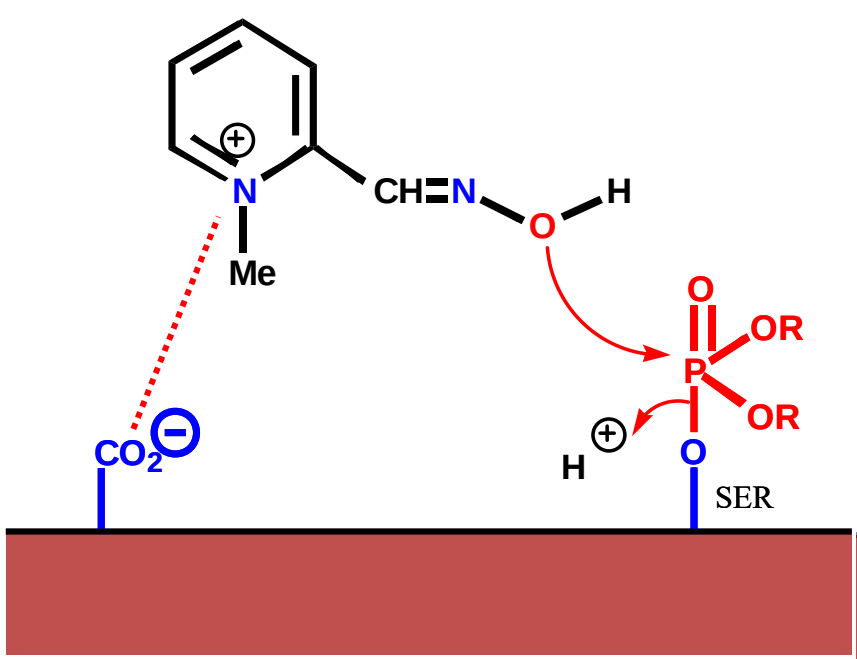



ESTÁVEL IRREVERSÍVEL

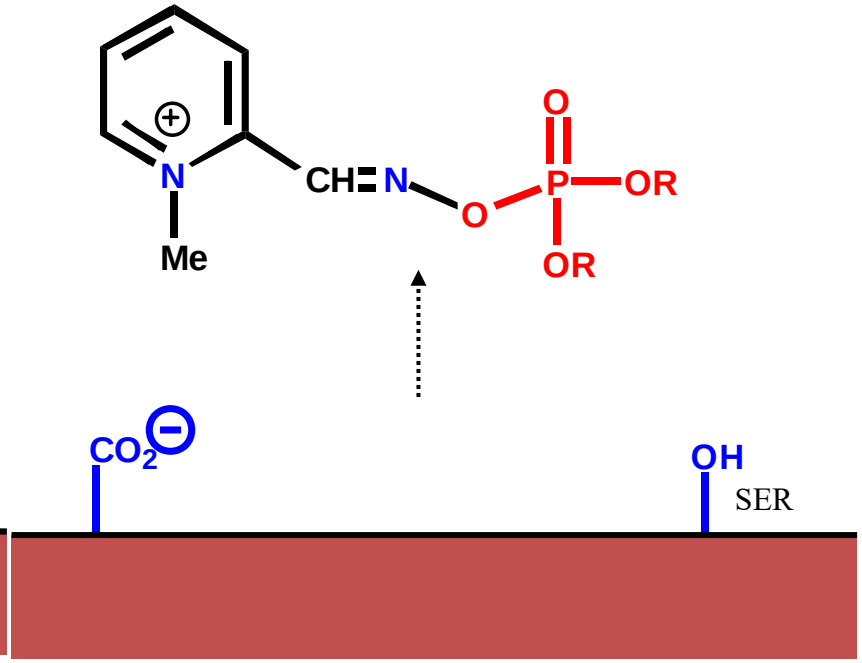
# MECANISMO DE AÇÃO AO NÍVEL MOLECULAR DA PRALIDOXIMA

## ANTÍDOTO PARA INIBIÇÃO DE ORGANOFOFORADOS

REATIVADOR ENZIMÁTICO



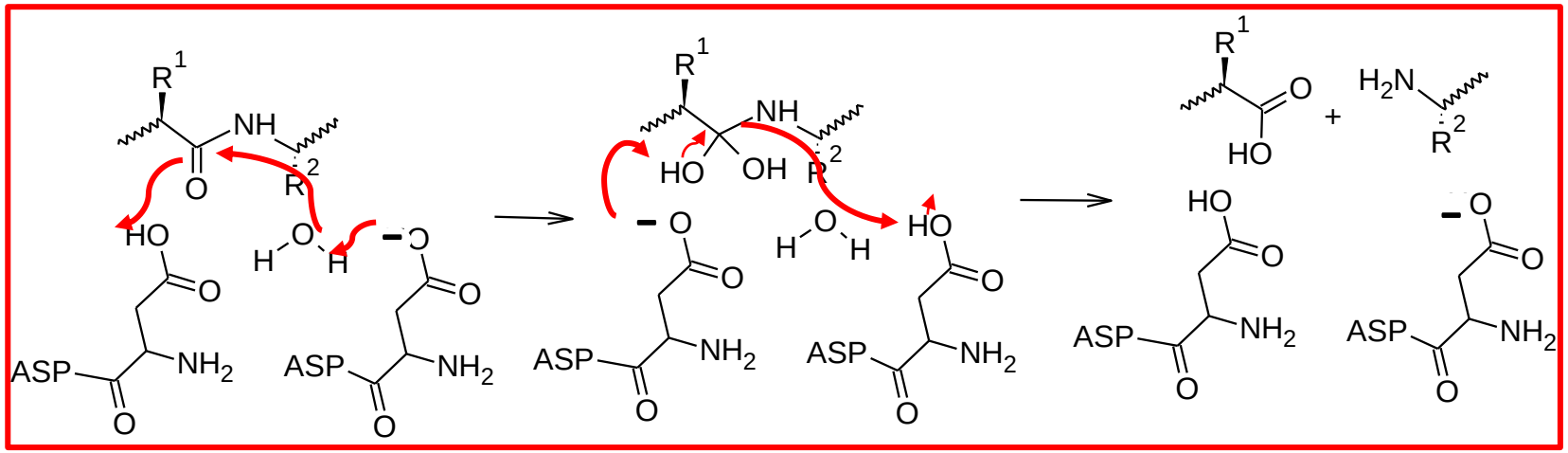

Sítio Ativo (Bloqueado)




Sítio Ativo (Livre)

# INIBIDORES ENZIMÁTICOS DO ESTADO DE TRANSIÇÃO

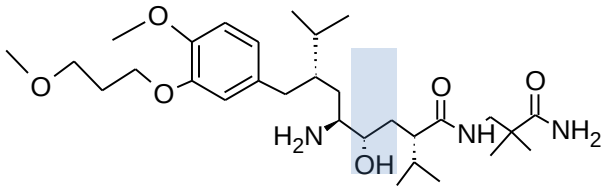
SUBSTRATO SUBSTRATO



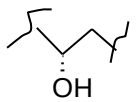

ANGIOTENSINOGÊNIO → ANGIOTENSINA I → ANGIOTENSINA II

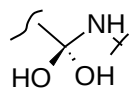
RENINA ECA

**INIBIDOR**




**alisquirem**



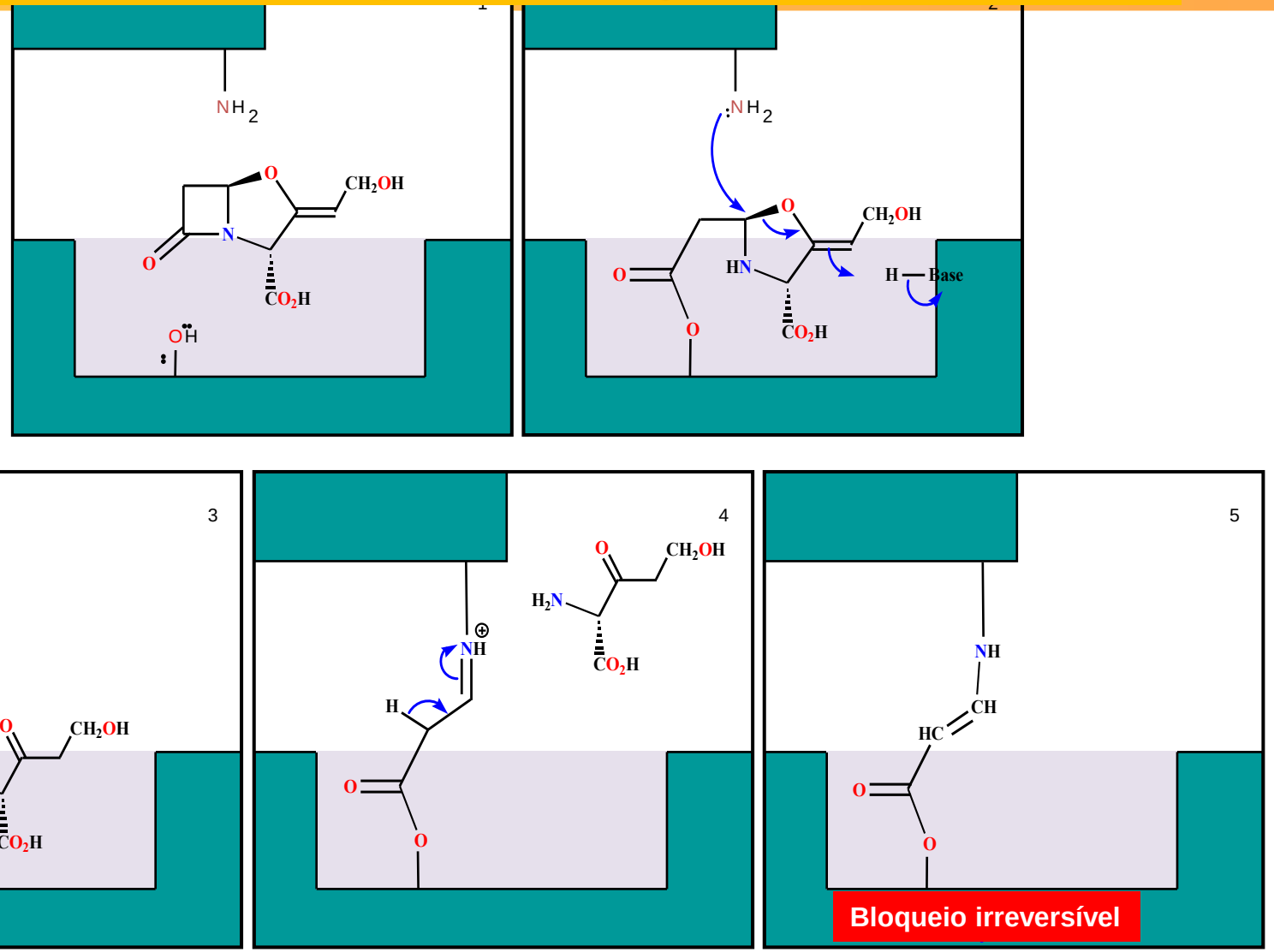

**mimetiza hidroxietileno do estado de transição**

**intermediário de reação**

Fonte: PATRICK, 2013

# MECANISMO DE INIBIÇÃO DA β-LACTAMASE

INIBIDORES ENZIMÁTICOS SUICIDAS



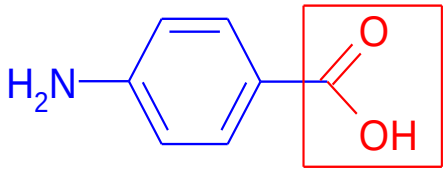

Oxford Press University, 2013

# ANTAGONISMO METABÓLICO

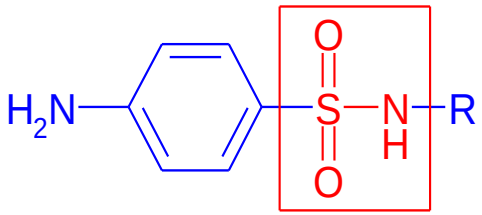
## CLÁSSICO

## NÃO-CLÁSSICO

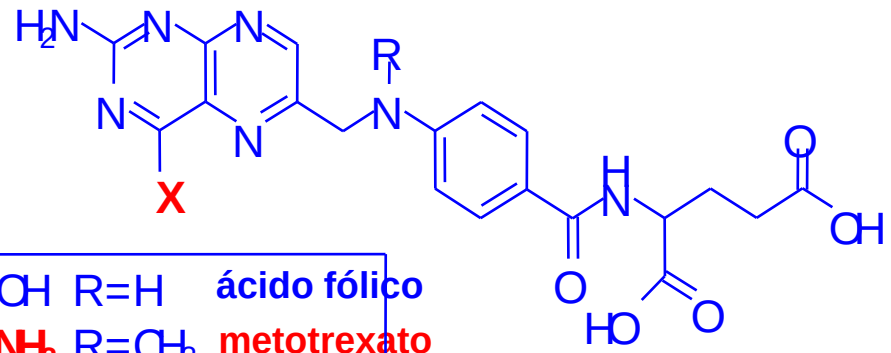
**INIBIDORES ENZIMÁTICOS ANTAGONISTAS METABÓLICOS**



PABA



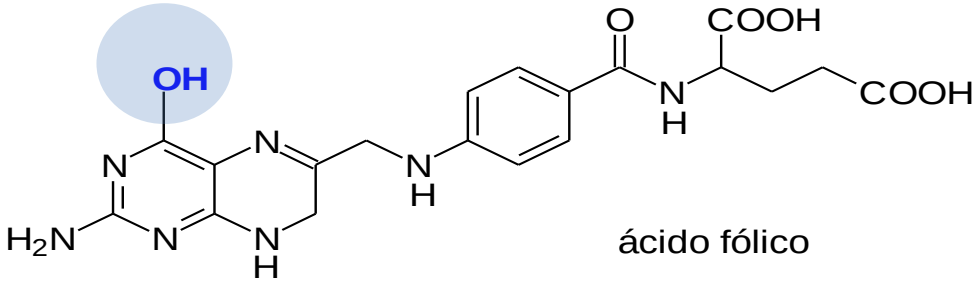
ESTRUTURA GERAL DAS SULFAS



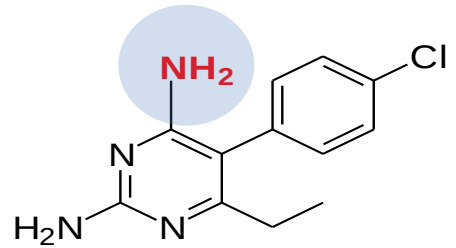
X=OH R=H ácido fólico

X=NH2 R=CH3 metotrexato

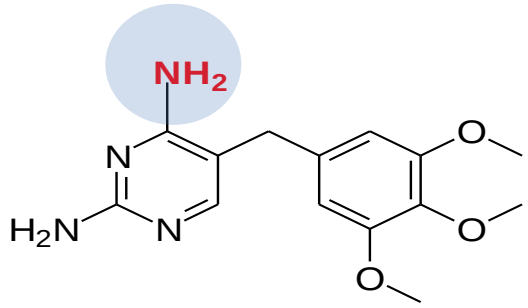
ANTINEOPLÁSICO ANTIMETABÓLITO (ANTAGONISTA METABÓLICO)



ácido fólico



pirimetamina

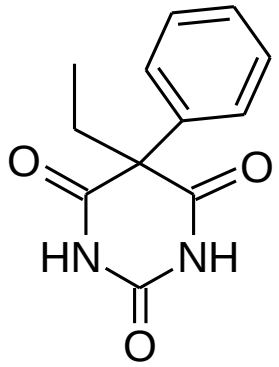


trimetoprima

# ATIVADORES ENZIMÁTICOS

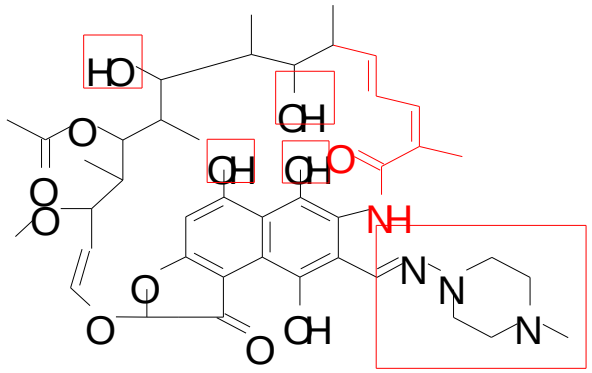
ATIVADORES ENZIMÁTICOS

## CYP-450 (ISOFORMAS) METABOLISMO




**fenobarbital**

**anticonvulsivante**




**rifampicina**

**antibiótico tuberculostático**

# TIPOS DE AÇÃO EM RECEPTORES

AÇÃO EM RECEPTORES

**AGONISTAS** - mimetizam mensageiros naturais e ativam os receptores

**ANTAGONISTAS** - bloqueiam os receptores

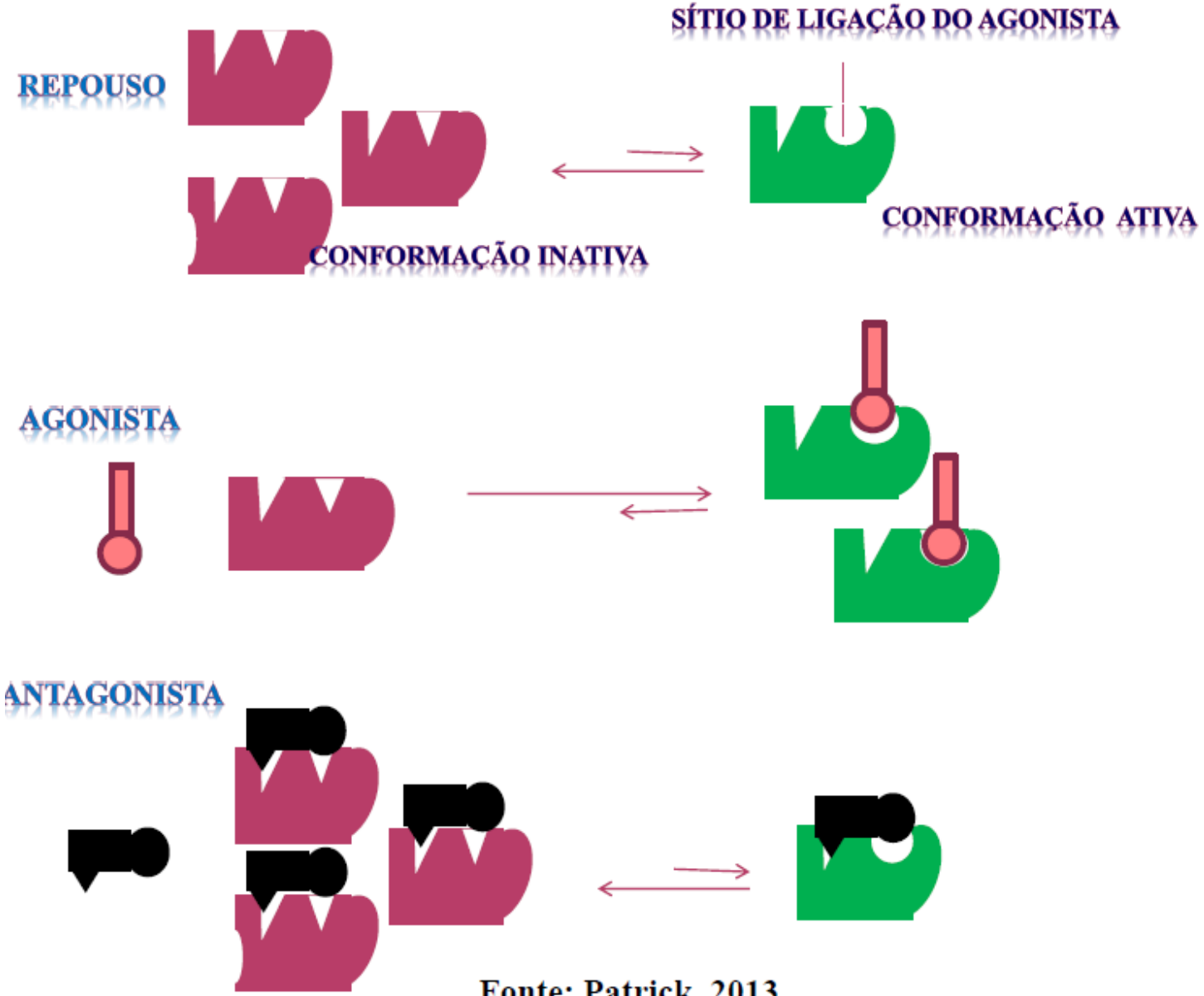
**MODULADORES ALOSTÉRICOS** - mimetizam moduladores endógenos e aumentam a ação de mensageiros químicos naturais

**AGONISTAS PARCIAIS** - mudanças conformacionais induzidas não são as ideais → ↓ atividade agonista

**AGONISTAS INVERSOS** - ligam-se, preferencialmente, na conformação inativa do receptor – induz ação farmacológica oposta – receptor tem atividade intrínseca ou basal

Fonte: Vargas, JG

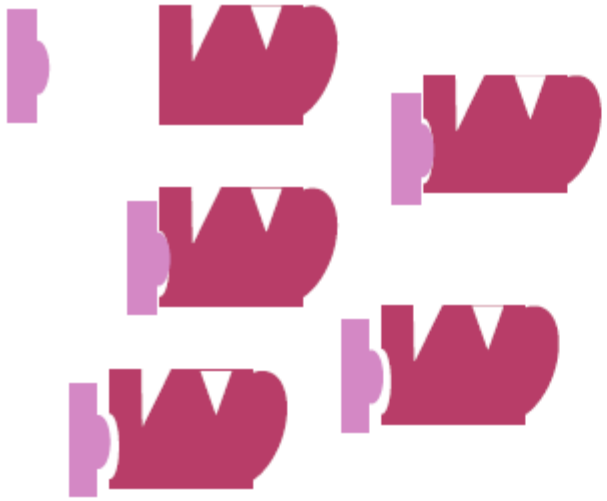
# AÇÃO EM RECEPTORES




Fonte: Patrick, 2013

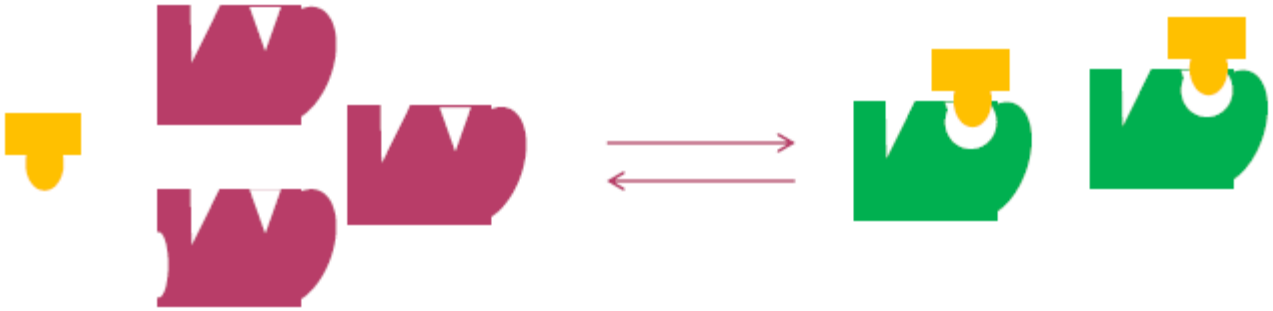
# AÇÃO EM RECEPTORES

## AGONISTA INVERSO



- ESTRUTURA NÃO SEMELHANTE AO AGONISTA
- LIGAÇÃO PREFERENCIAL NA CONFORMAÇÃO INATIVA
- Efeito oposto
- IMPEDE AÇÃO CONSTITUCIONAL – AÇÃO MESMO NA AUSÊNCIA DE MENSAGEIRO QUÍMICO

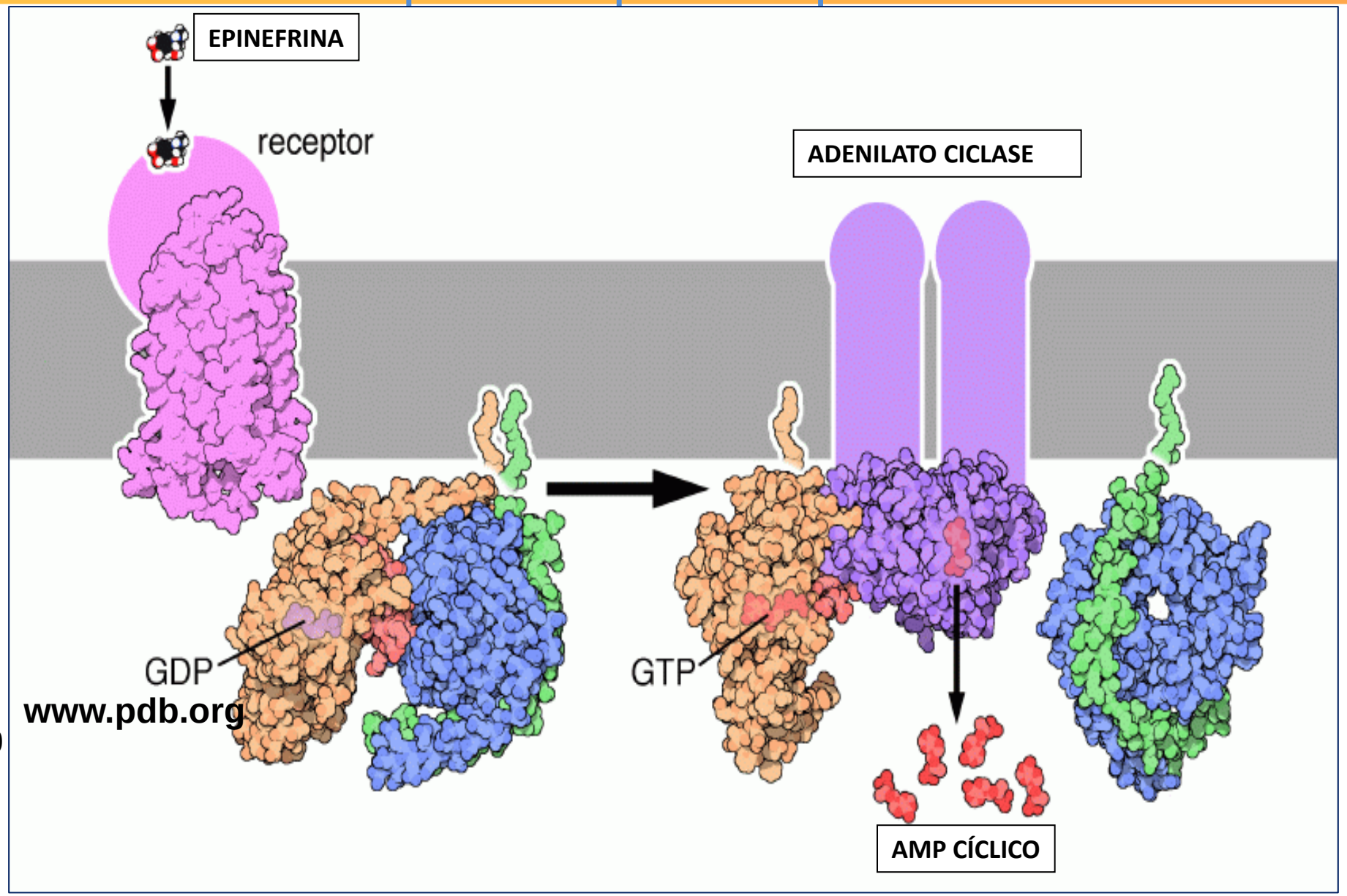
## AGONISTA PARCIAL



Fonte: Patrick, 2013

# Receptor acoplado à proteína G

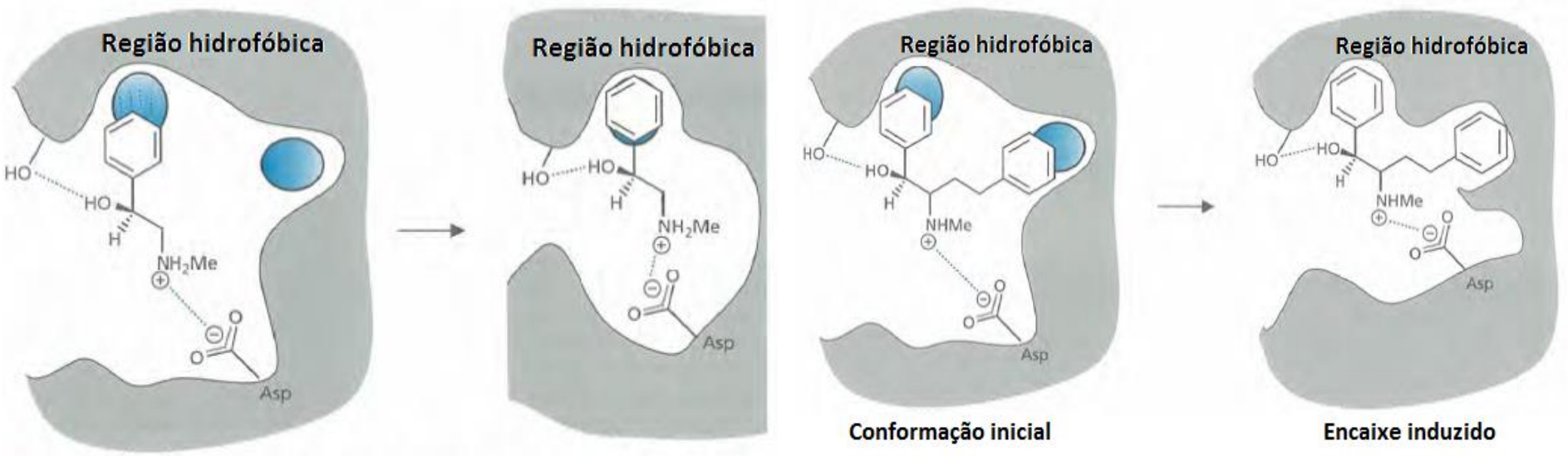
AÇÃO EM RECEPTORES - Transdução




~800

# ANTAGONISTA

AÇÃO EM RECEPTORES




**Mensageiro químico natural**

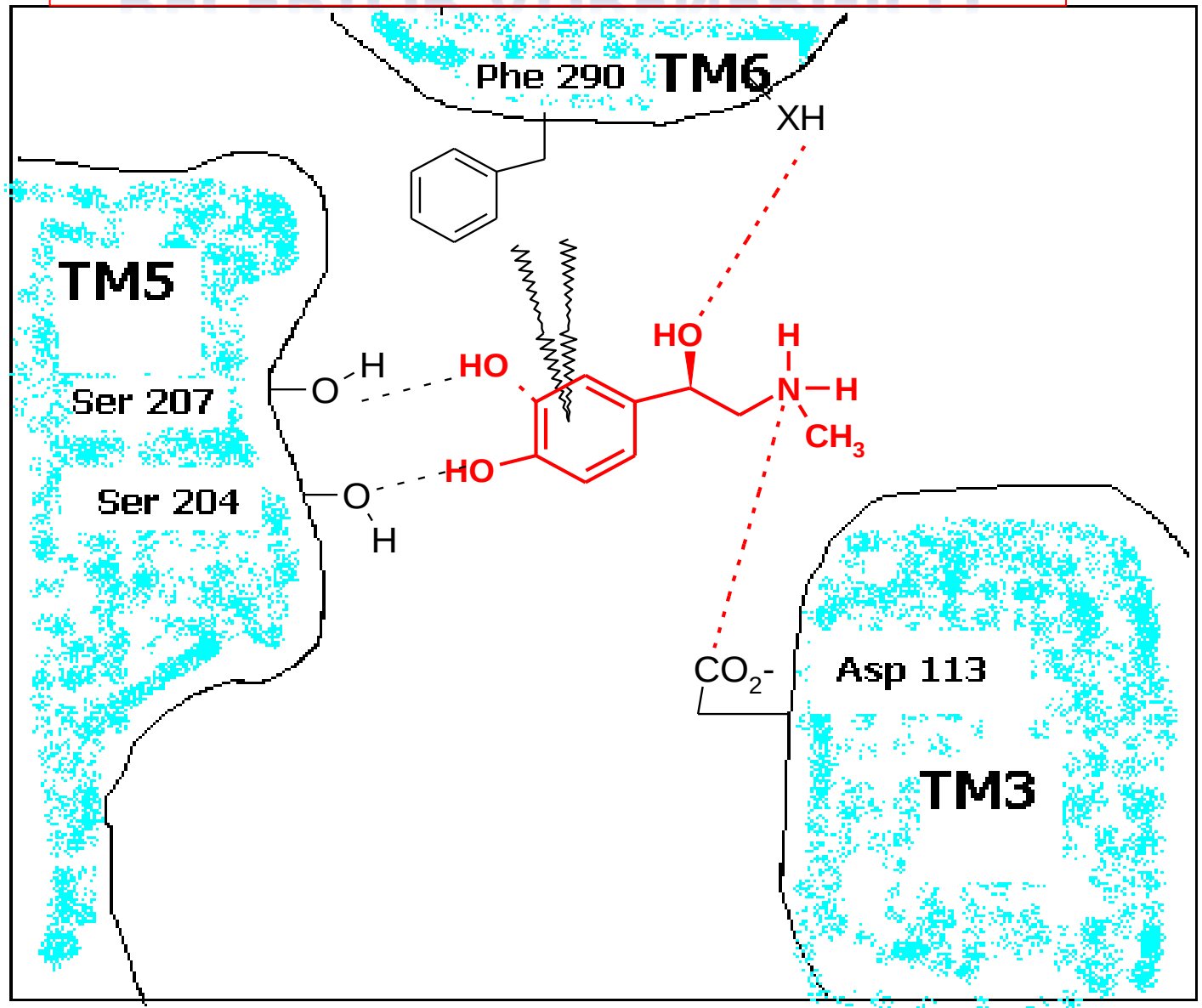
**Antagonista**

- ✓ **Podem apresentar grupos volumosos**
- ✓ **Mais interações com o receptor**

Fonte: Vargas, JG

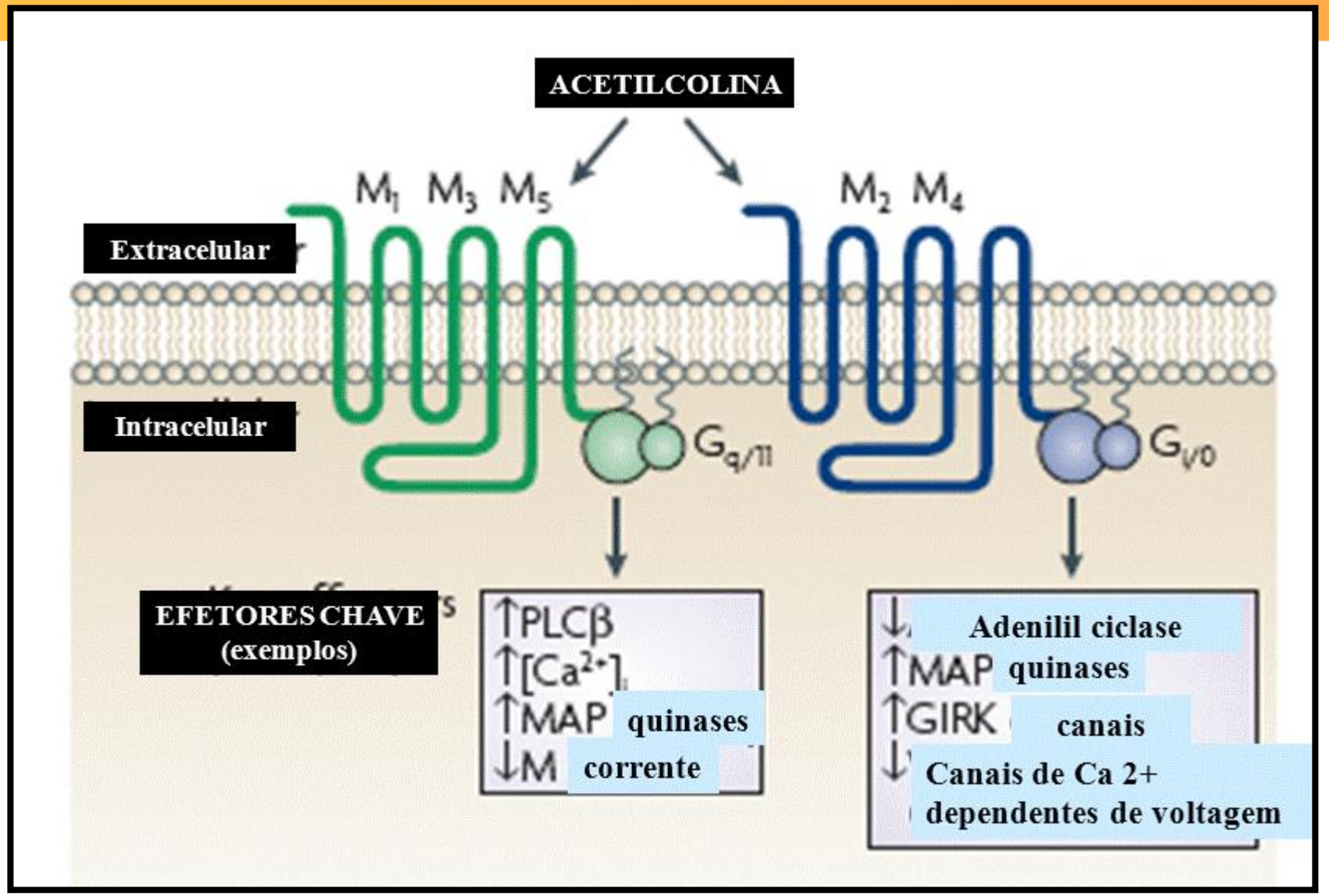
# RECEPTOR ADRENÉRGICO

AÇÃO EM RECEPTORES



# SUBTIPOS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

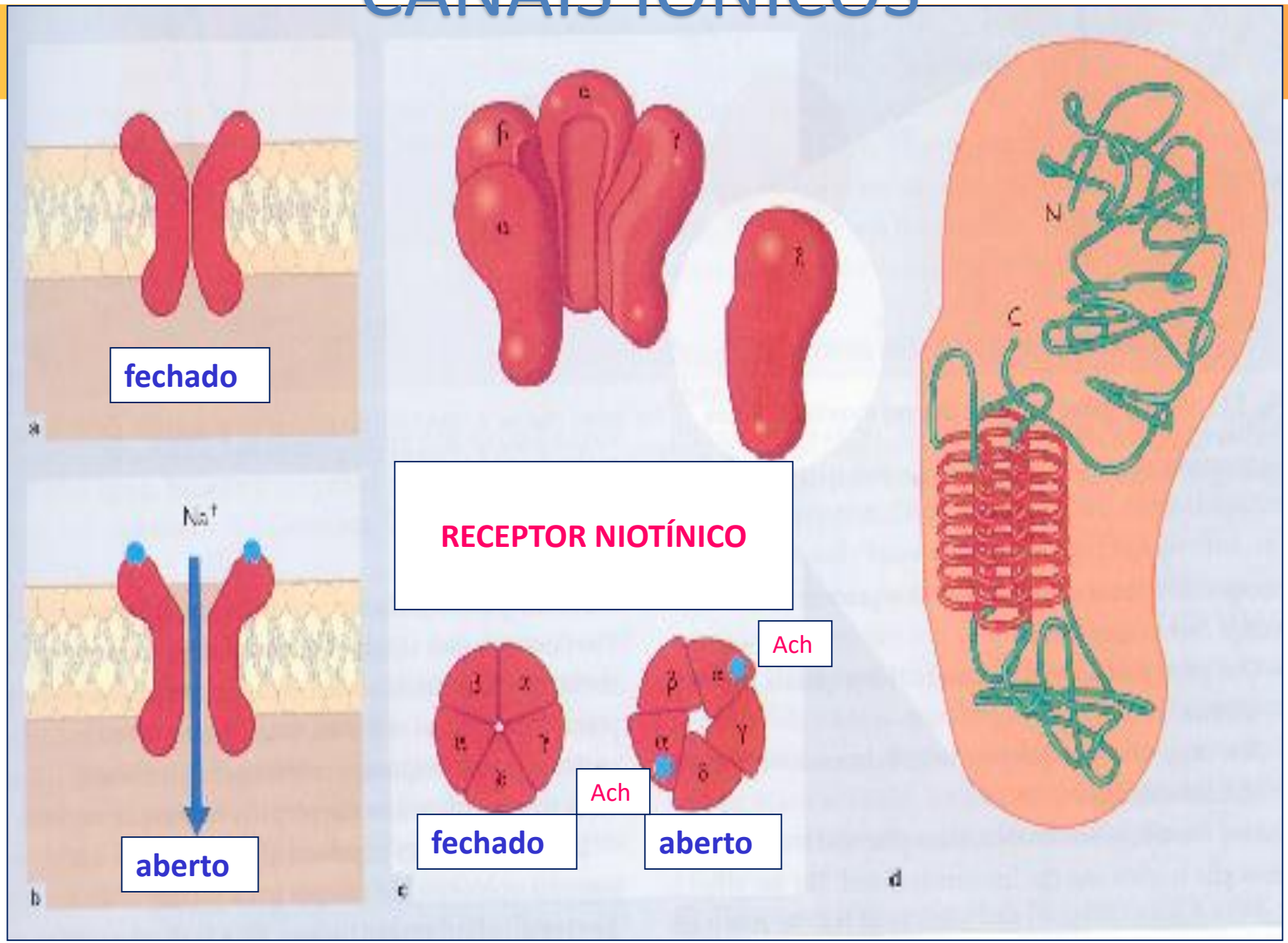
AÇÃO EM RECEPTORES




FONTE: *NATURE REVIEWS*, v.6, p.723-733, 2007

# CANAIS IÔNICOS

AÇÃO EM RECEPTORES

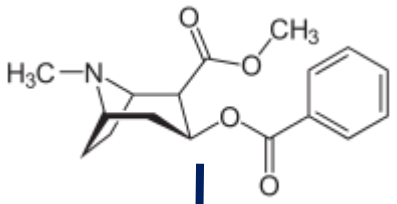


# ANESTÉSICOS LOCAIS

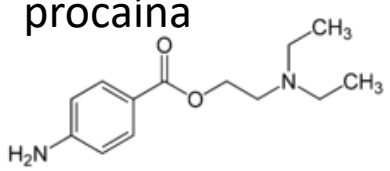
## AÇÃO EM RECEPTORES DE MEMBRANA

Anestésicos locais

cocaína



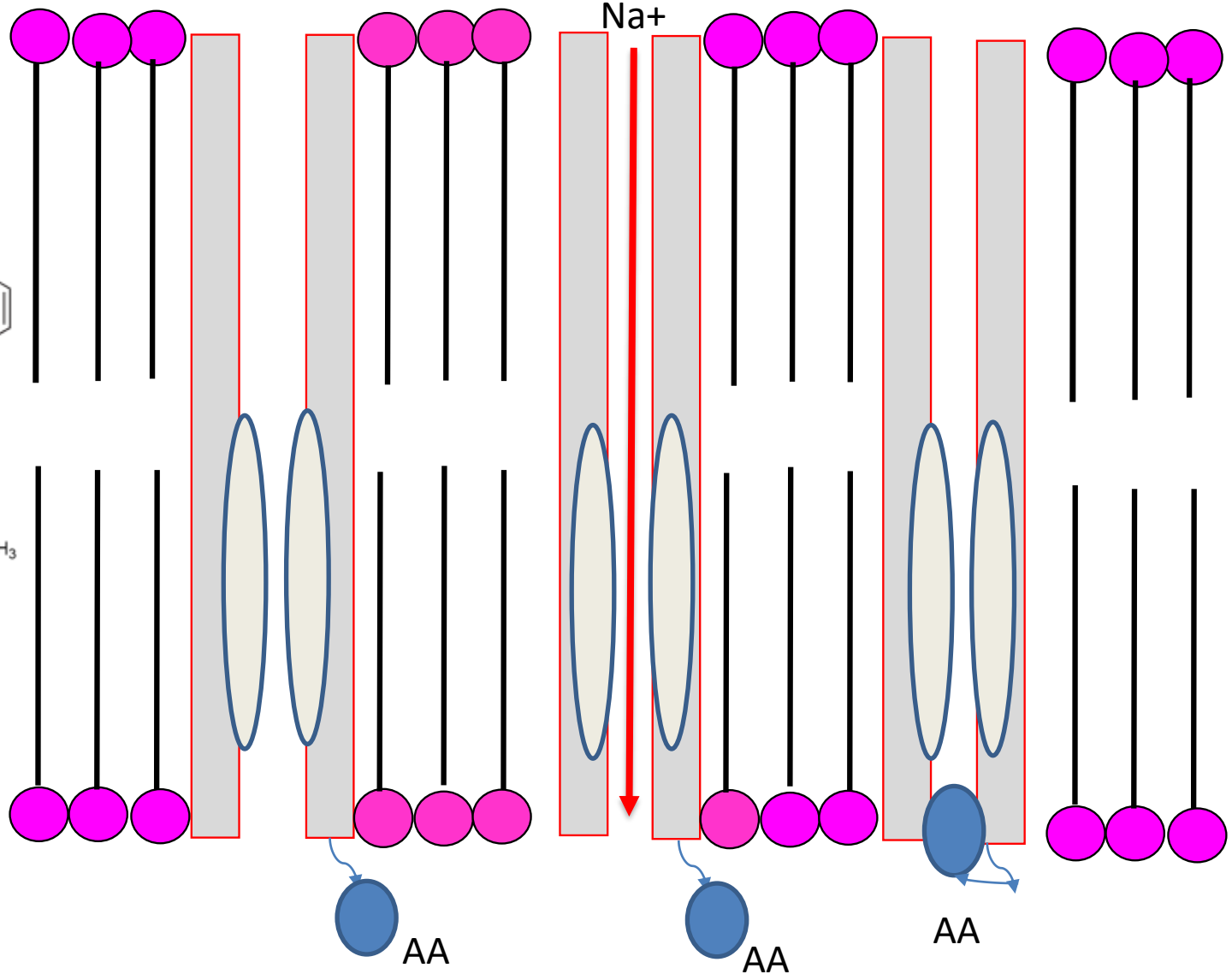
procaína



*PERÍODO REFRATÁRIO*

REPOUSO → ABERTO → INATIVO

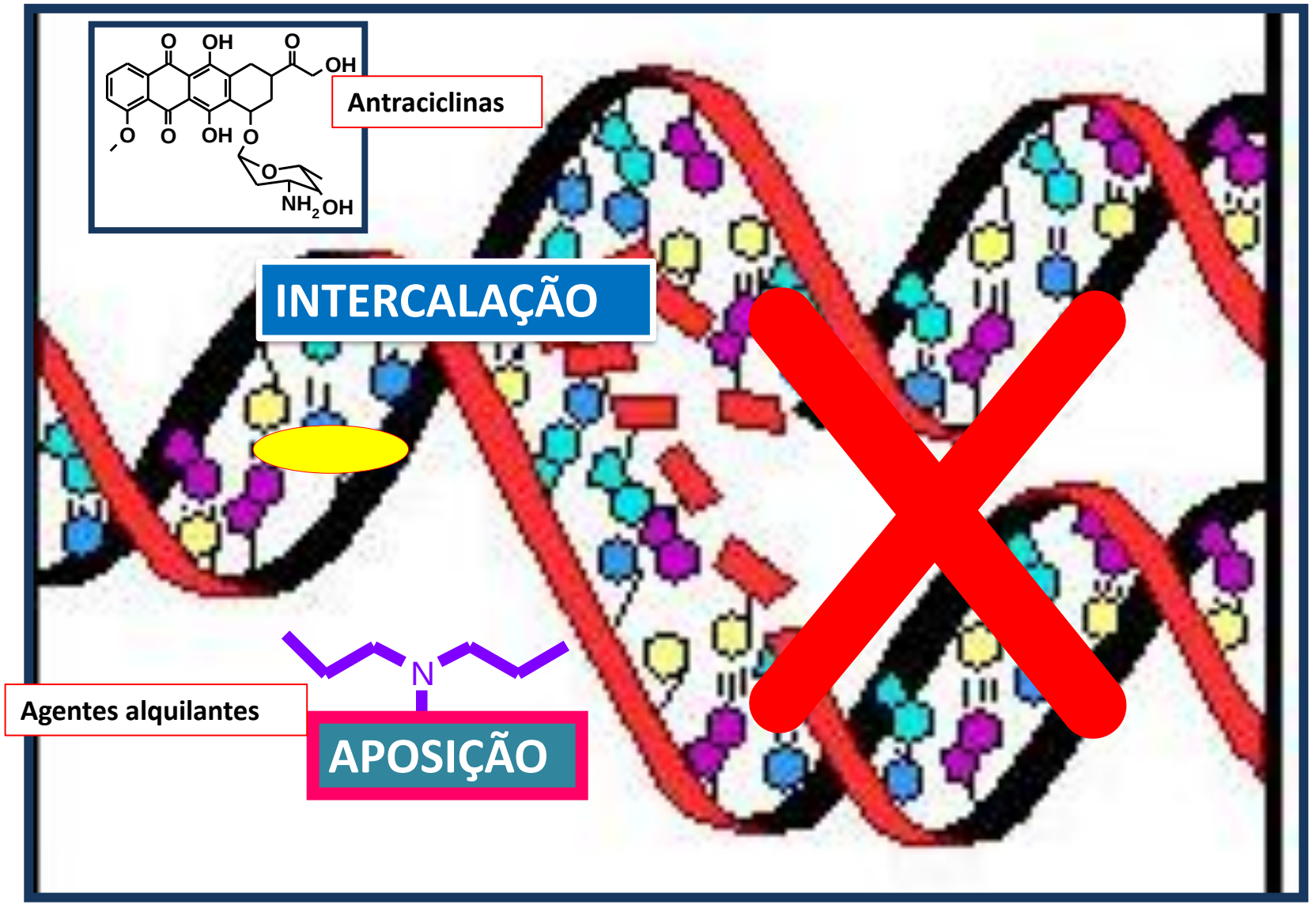
Na+



# ÁCIDOS NUCLÉICOS

AÇÃO EM RECEPTORES

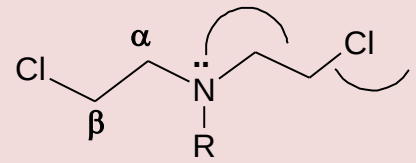
ÁCIDOS NUCLÉICOS



# MECANISMO DE AÇÃO DE *BIS*-BETA-HALOALQUILAMINAS (MOSTARDAS NITROGENADAS)

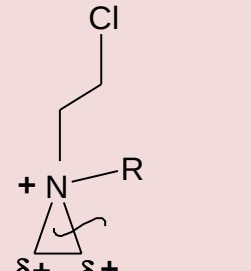
## AÇÃO EM RECEPTORES
ÁCIDOS NUCLÉICOS

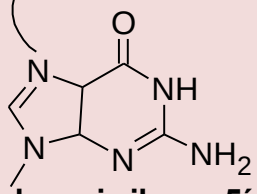
Pseudo $SN_1$
(depende de R)



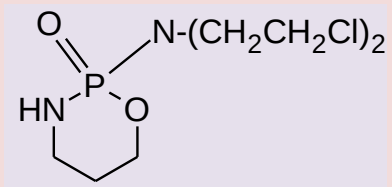

***bis*(β-haloalquilamina)**

- Cl

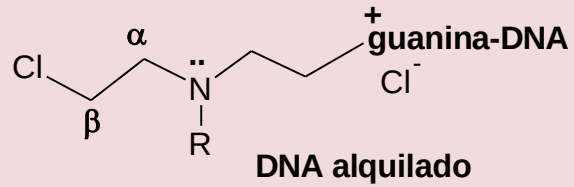



**desoxirribose-5´-fosfato-DNA**

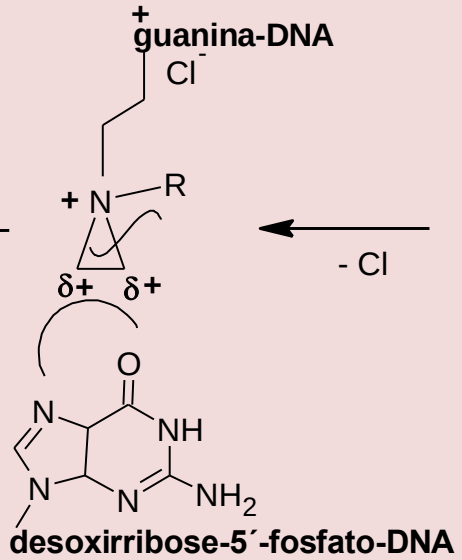



**ciclofosfamida**

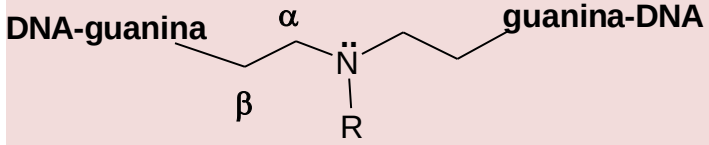


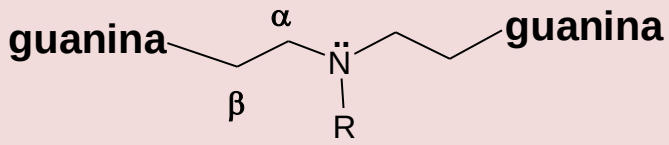

**DNA alquilado**

- Cl




**desoxirribose-5´-fosfato-DNA**



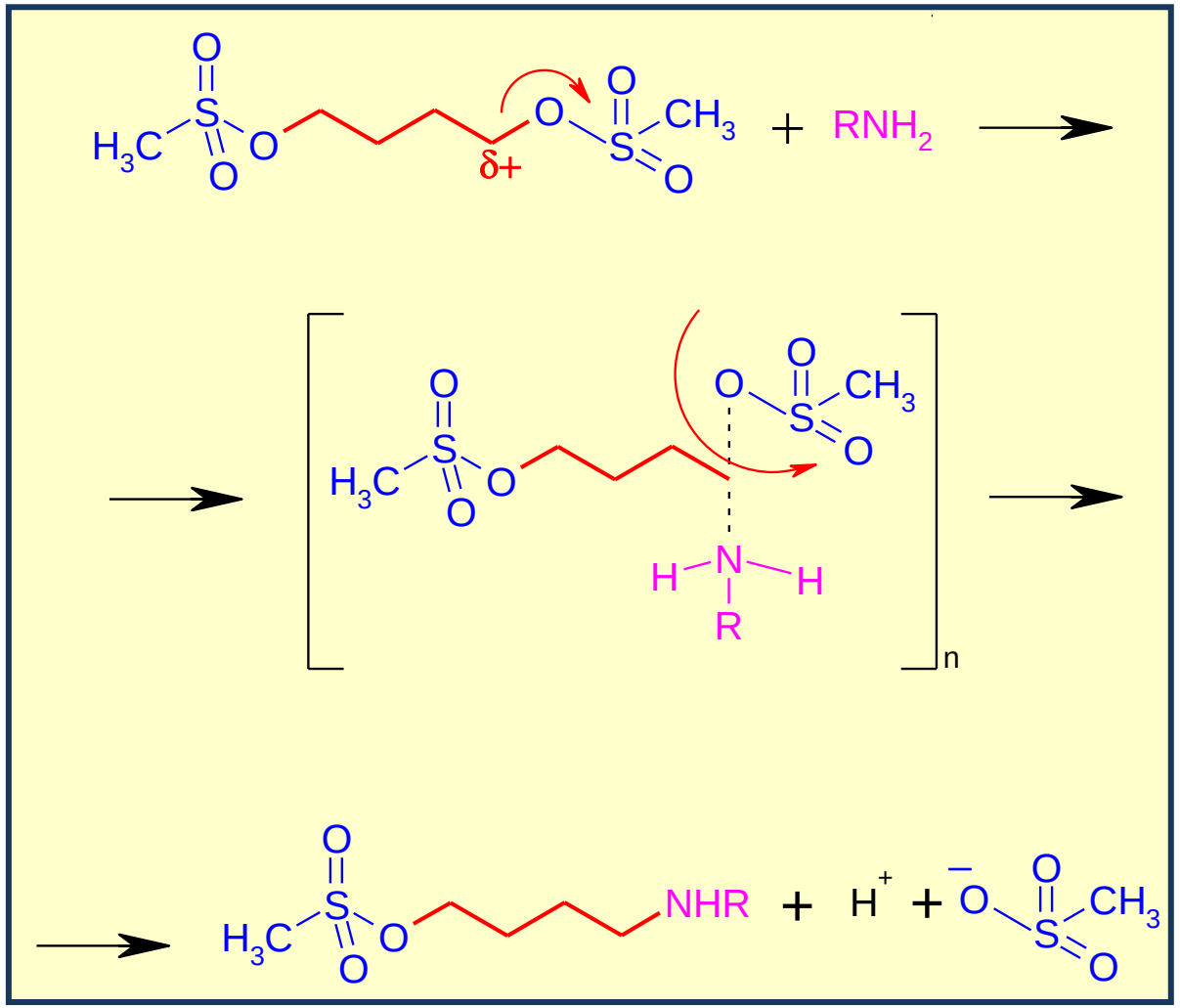
# ANTINEOPLÁSICOS

## Metanossulfonatos

$SN_2$

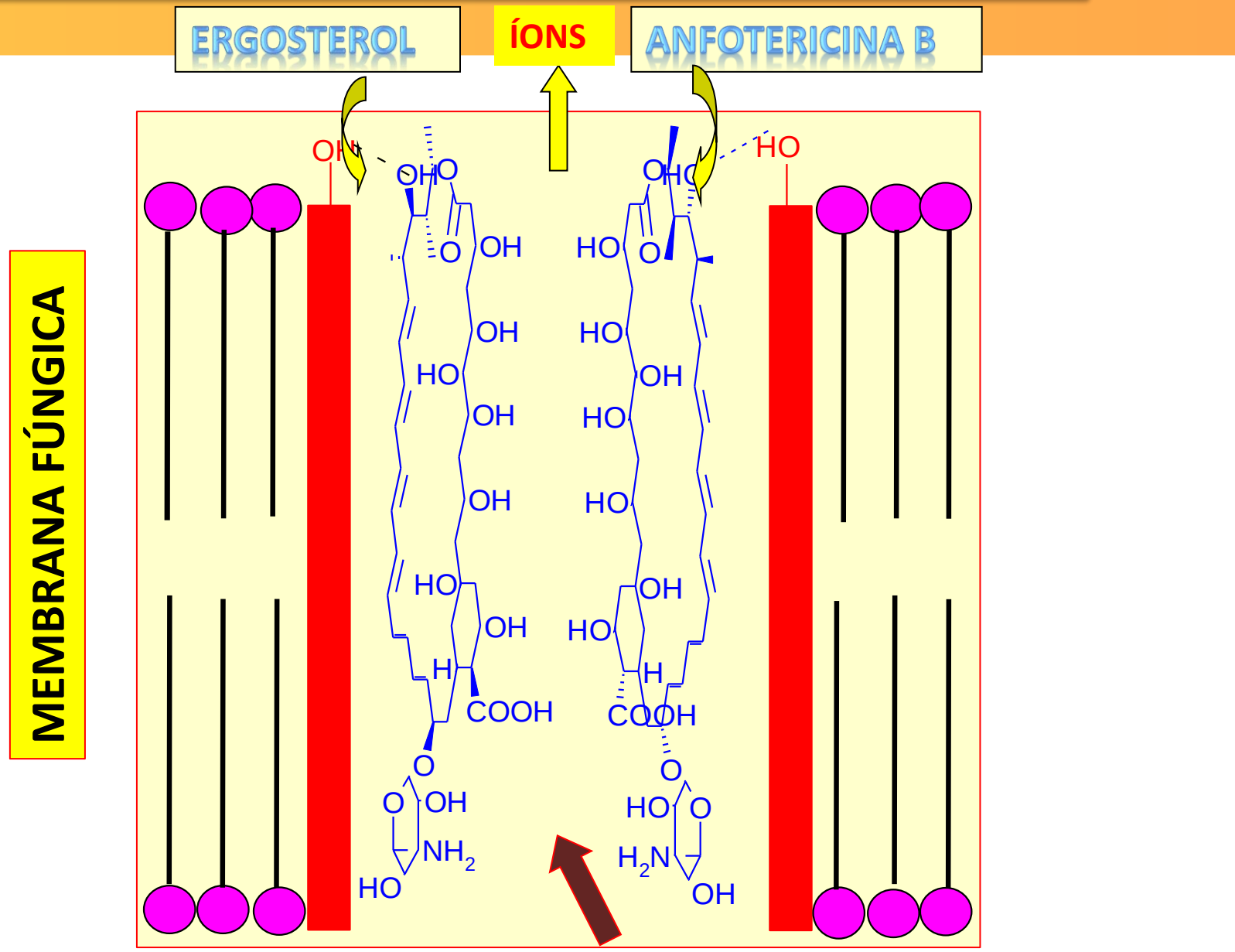
**AÇÃO EM RECEPTORES**

ÁCIDOS NUCLÉICOS



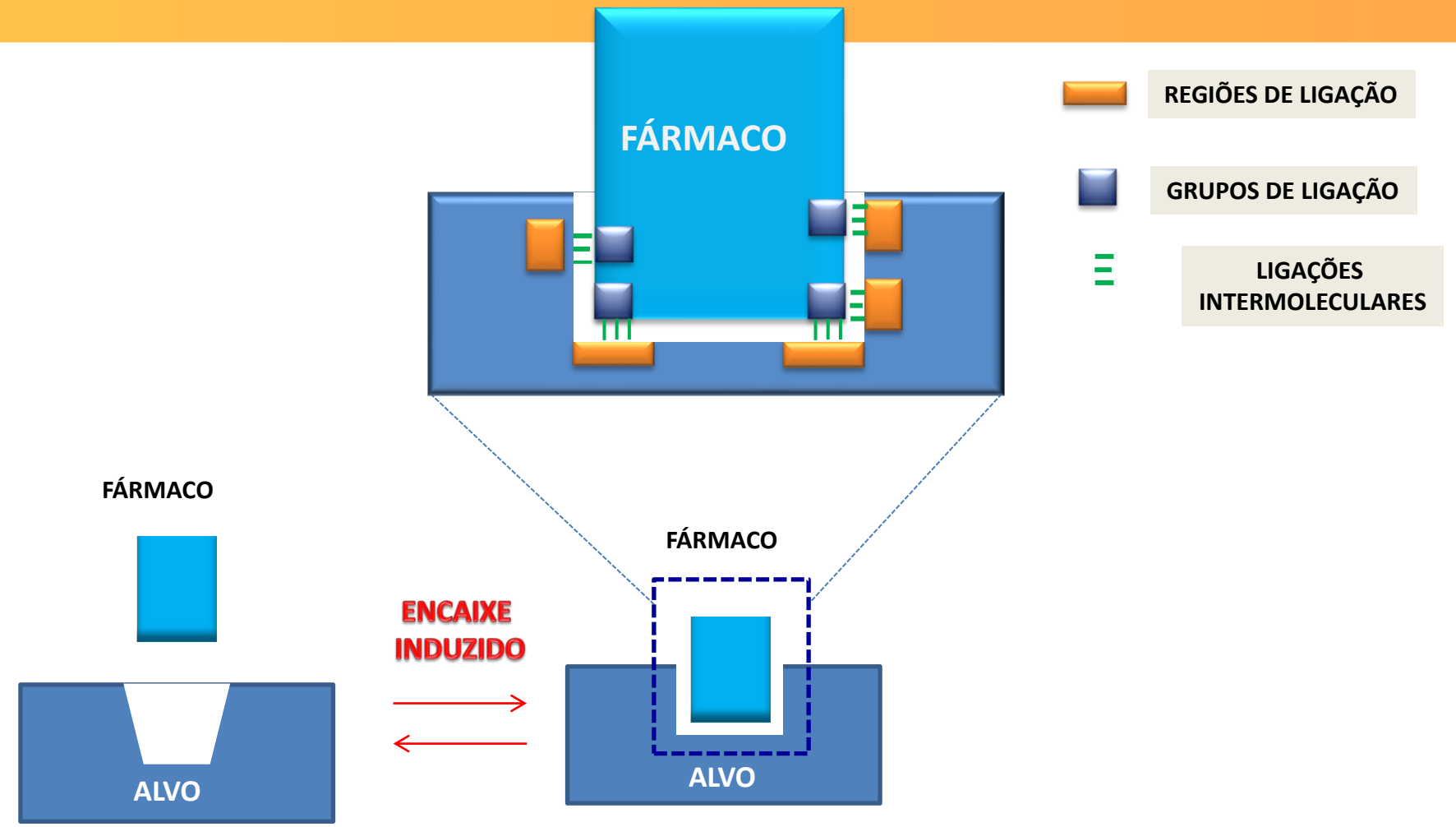
# ANTIBIÓTICOS POLIÊNICOS

AÇÃO EM
MEMBRANAS
Antibióticos



# EQUILÍBRIO DO FÁRMACO /COMPOSTO BIOATIVO SENDO LIGADO E NÃO-LIGADO NO ALVO

INTERACAO ENTRE FÁRMACOS E ALVOS MOLECULARES

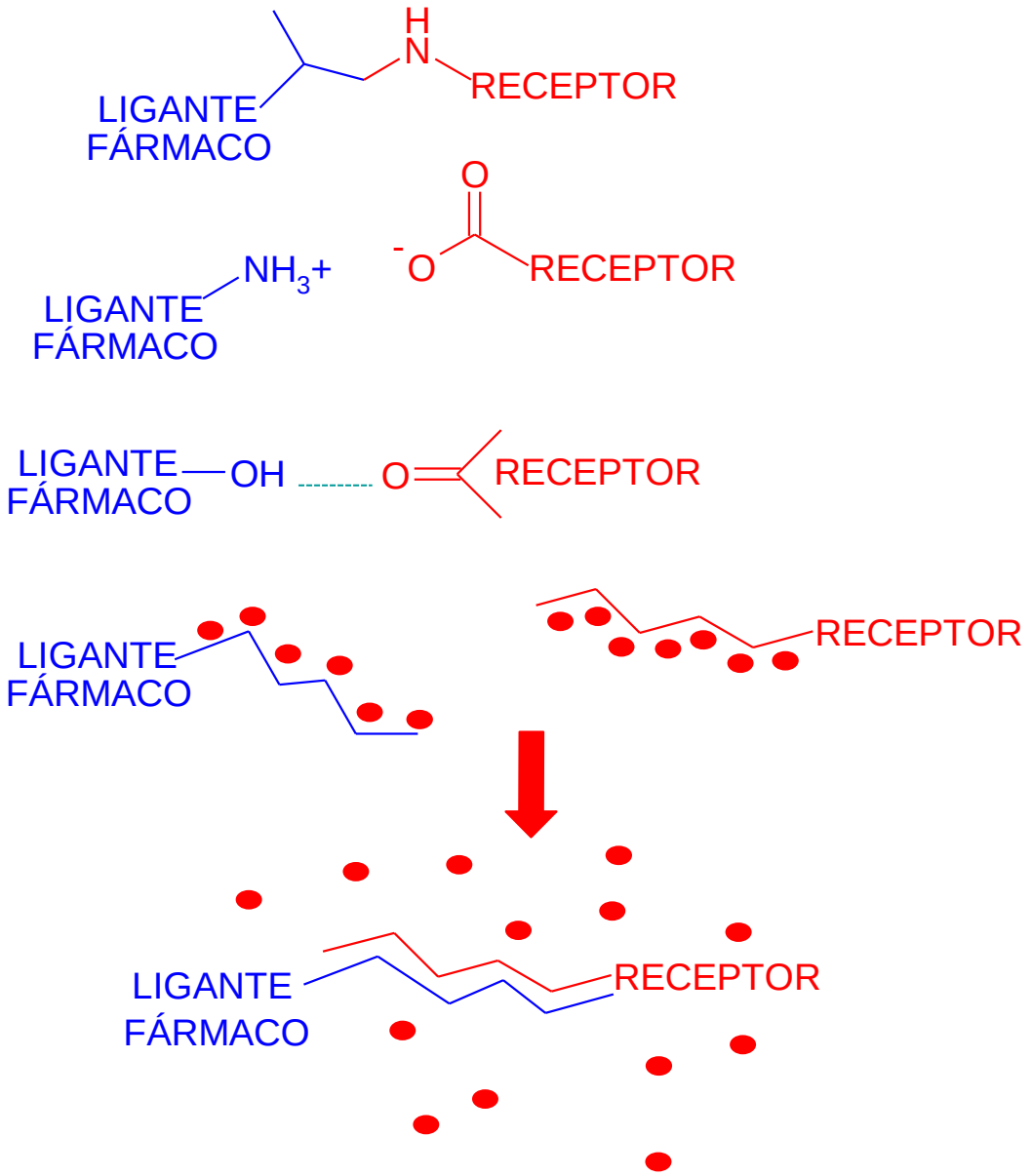



Fonte: Patrick, G.L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 6 ed. Oxford University Press: Oxford, 2017.

# PRINCIPAIS LIGAÇÕES ENTRE FÁRMACO/LIGANTE E RECEPTOR/ALVO

INTERAÇÃO ENTRE FÁRMACOS E ALVOS MOLECULARES

PRINCIPAIS LIGAÇÕES



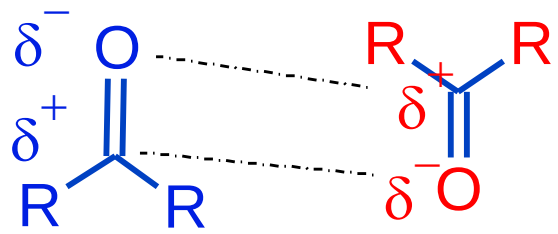

**COVALENTE 50-150 kcal/mol**

**IÔNICA 5-10 kcal/mol**

**LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO 2-5 kcal/mol**

**INTERAÇÃO HIDROFÓBICA 0,5-1 kcal/mol**

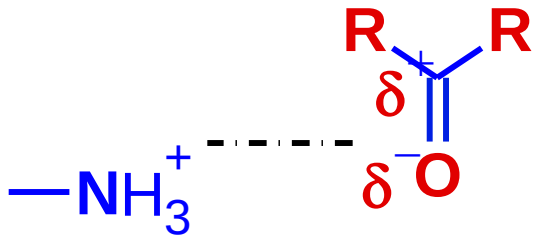
# PRINCIPAIS LIGAÇÕES ENTRE FÁRMACO/LIGANTE E RECEPTOR/ALVO



LIGANTE/ FÁRMACO

RECEPTOR/ ALVO

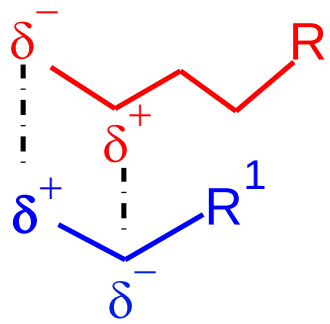
**DIPOLO-DIPOLO média 0,5 kcal/mol**



LIGANTE/ FÁRMACO

RECEPTOR/ ALVO

**DIPOLO –ÍON média 3,7 kcal/mol**



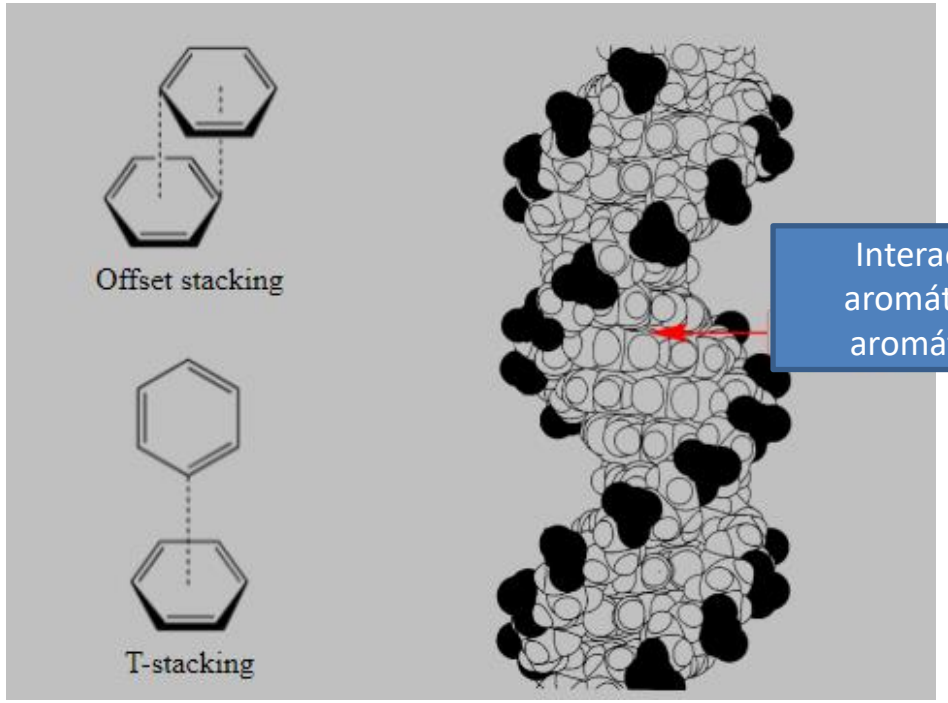
LIGANTE/ FÁRMACO

RECEPTOR/ ALVO

**LIGAÇÕES DE VAN DER WAALS 2-4 kcal/mol**

# PRINCIPAIS LIGAÇÕES ENTRE FÁRMACO/LIGANTE E RECEPTOR/ALVO

## *Pi-stacking – Empilhamento-Pi*

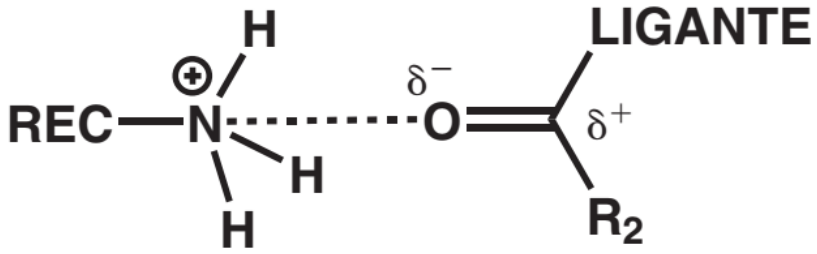



Interação não-covalente entre anéis aromáticos

# FORÇAS ELETROSTÁTICAS

# Forças eletrostáticas

íon

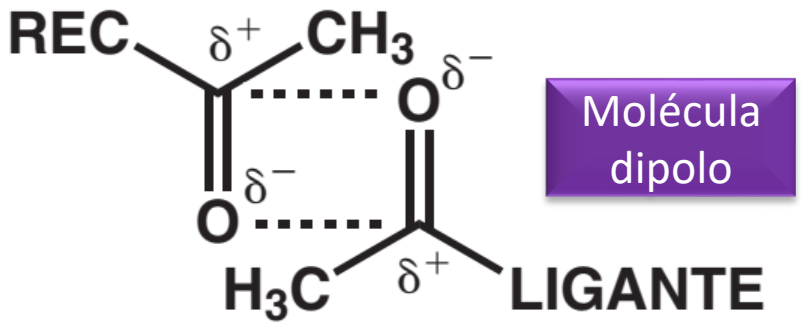



Molécula dipolo

**Íon-dipolo**
Força energética = 1 a 7 kcal/mol

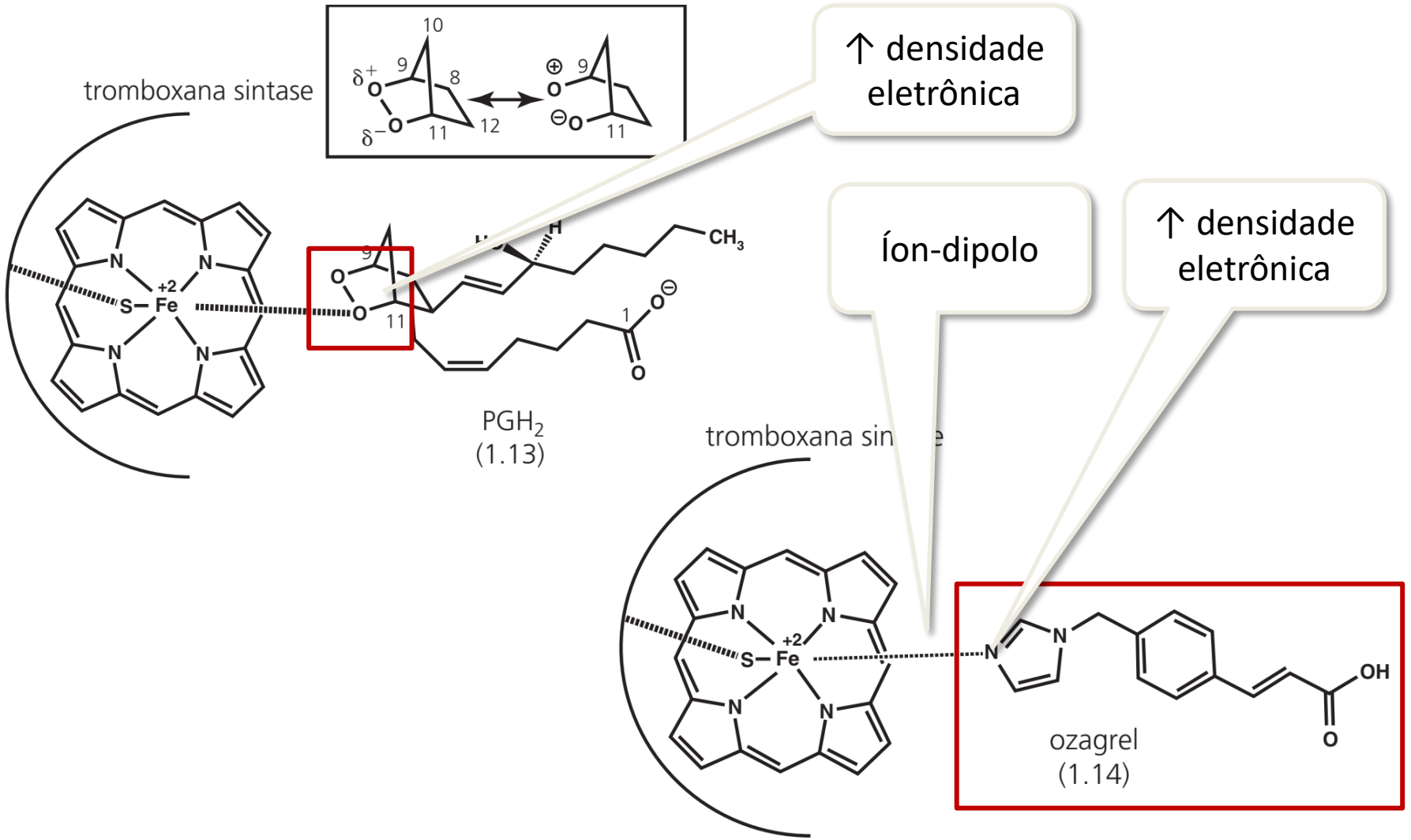
Molécula dipolo

**Dipolo-dipolo**
Força energética = 1 a 7 kcal/mol

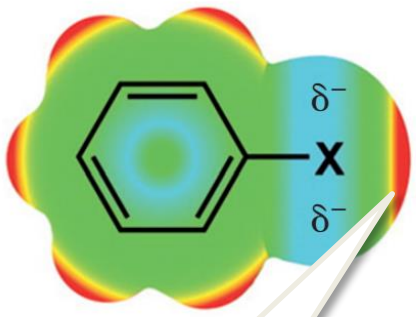



Molécula dipolo

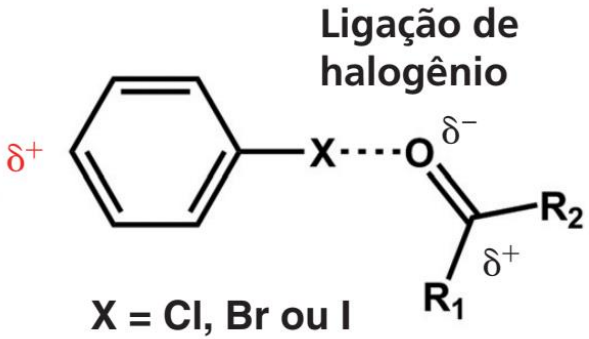
# forças eletrostáticas



# Forças eletrostáticas



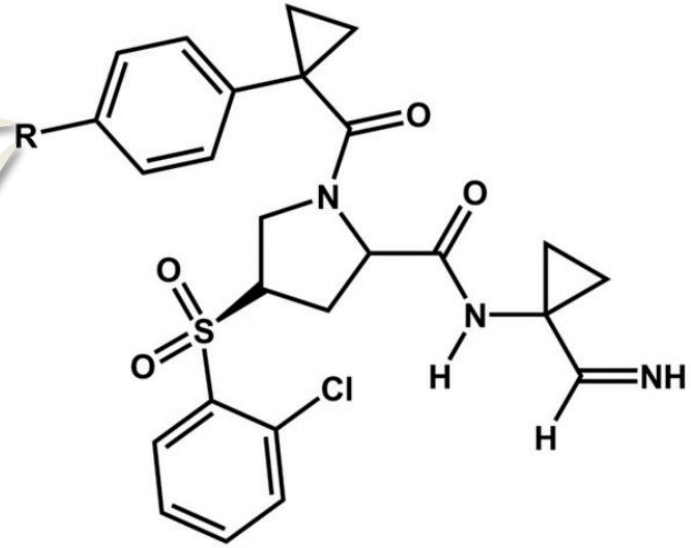

Deficiência de elétrons




Iodo, apresentou 20x afinidade

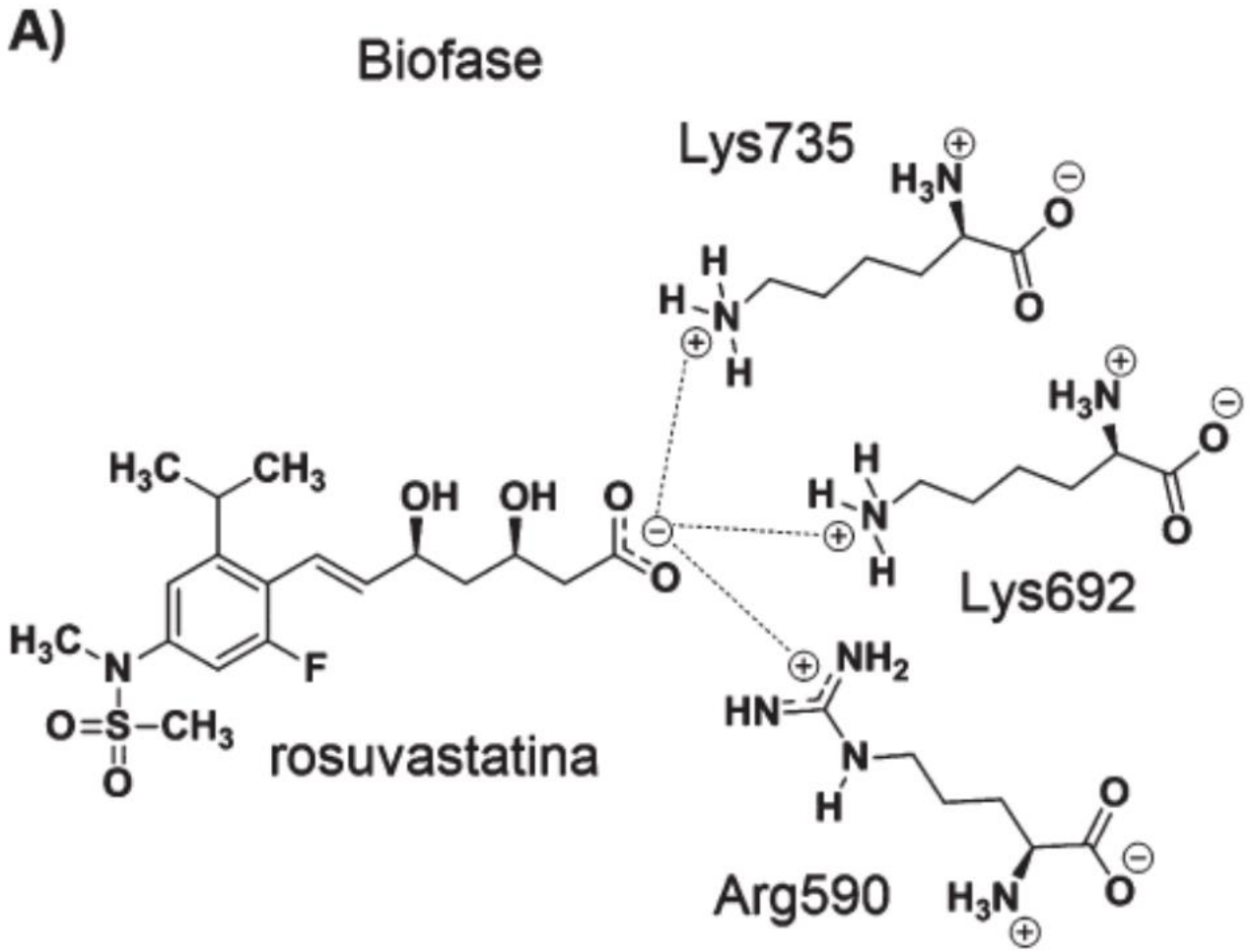
Metila - precursor

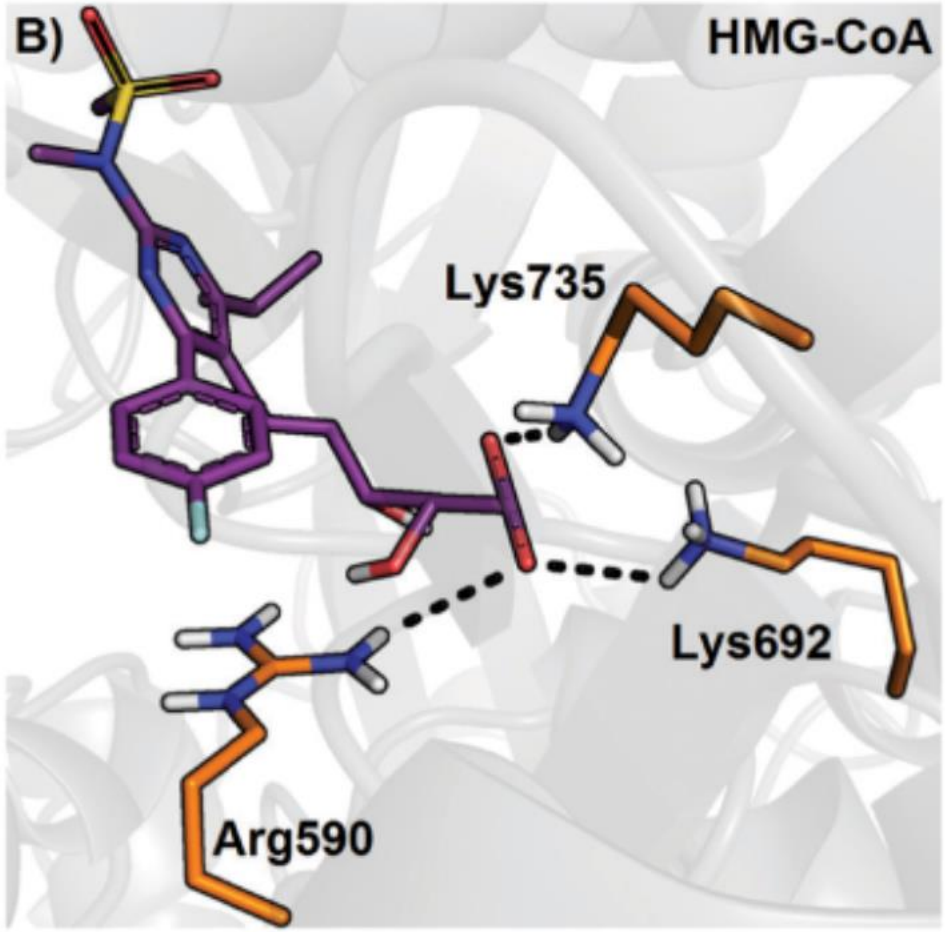
Inibidor de catepsina L




R = $CH_3$ (1.21)
R = I (1.22)

# Forças eletrostáticas



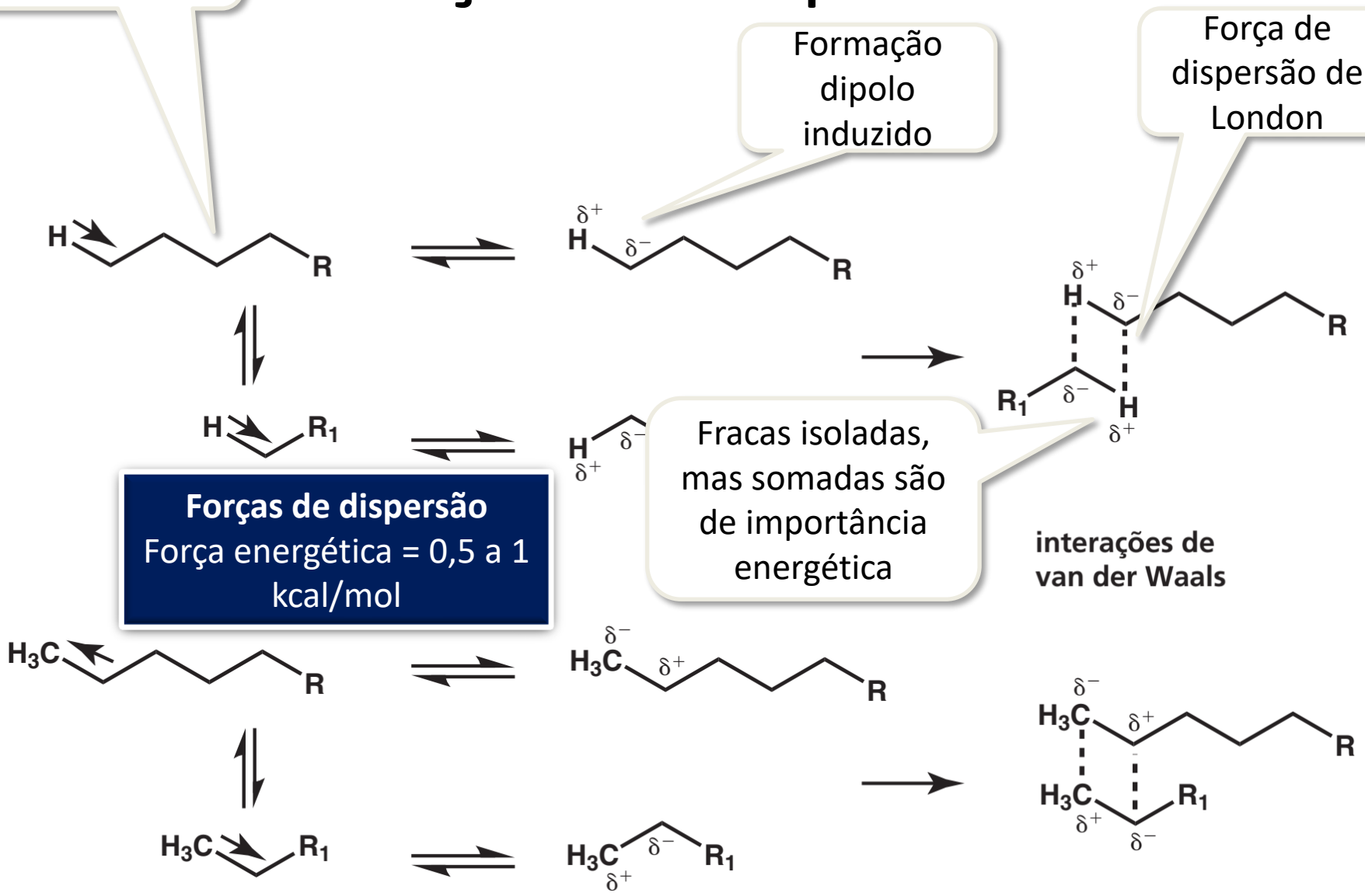
# FORÇAS DE DISPERSÃO DE LONDON

# Forças de dispersão

Deslocamento elétrons

Formação dipolo induzido

Força de dispersão de London

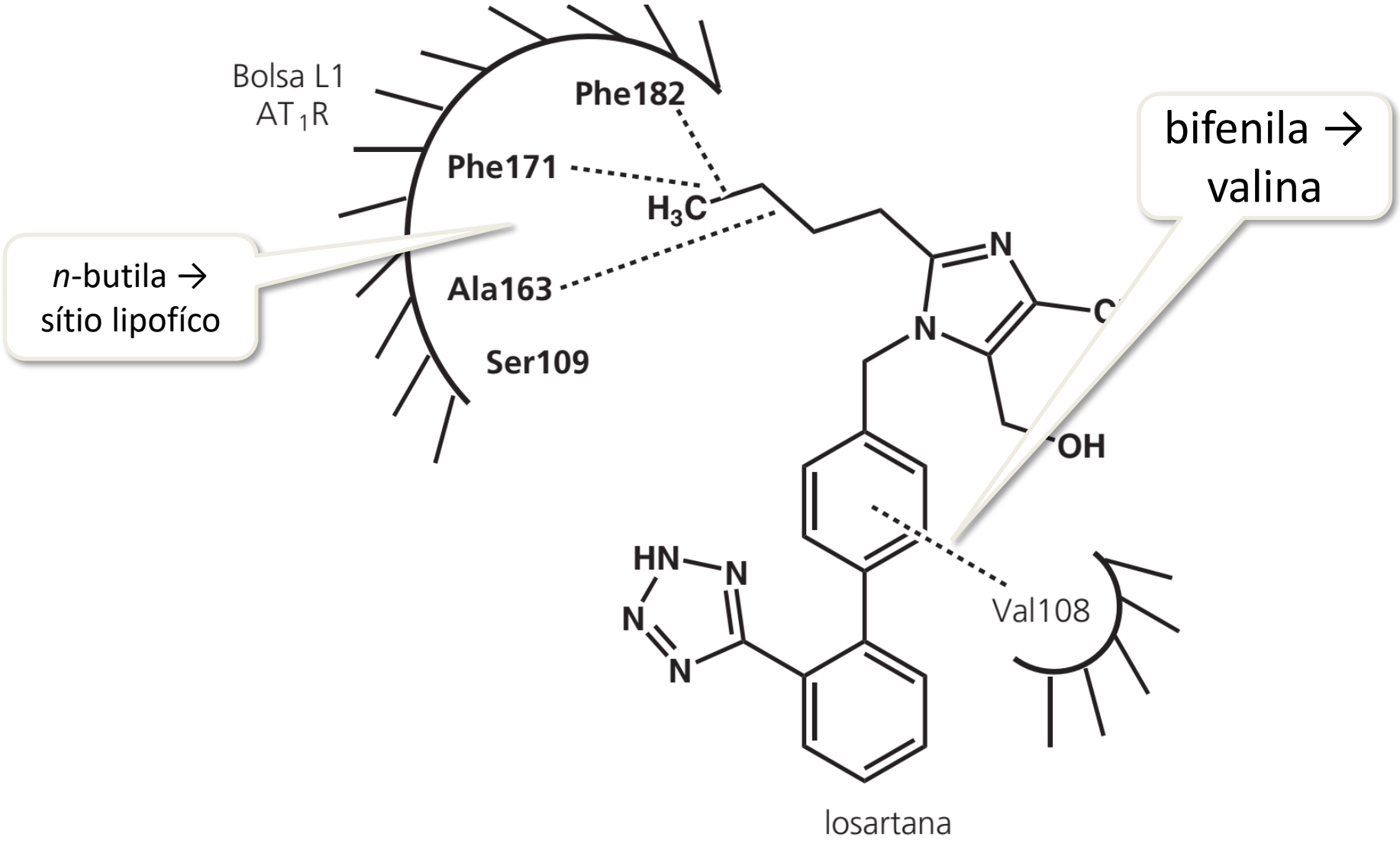



**Forças de dispersão**
Força energética = 0,5 a 1 kcal/mol

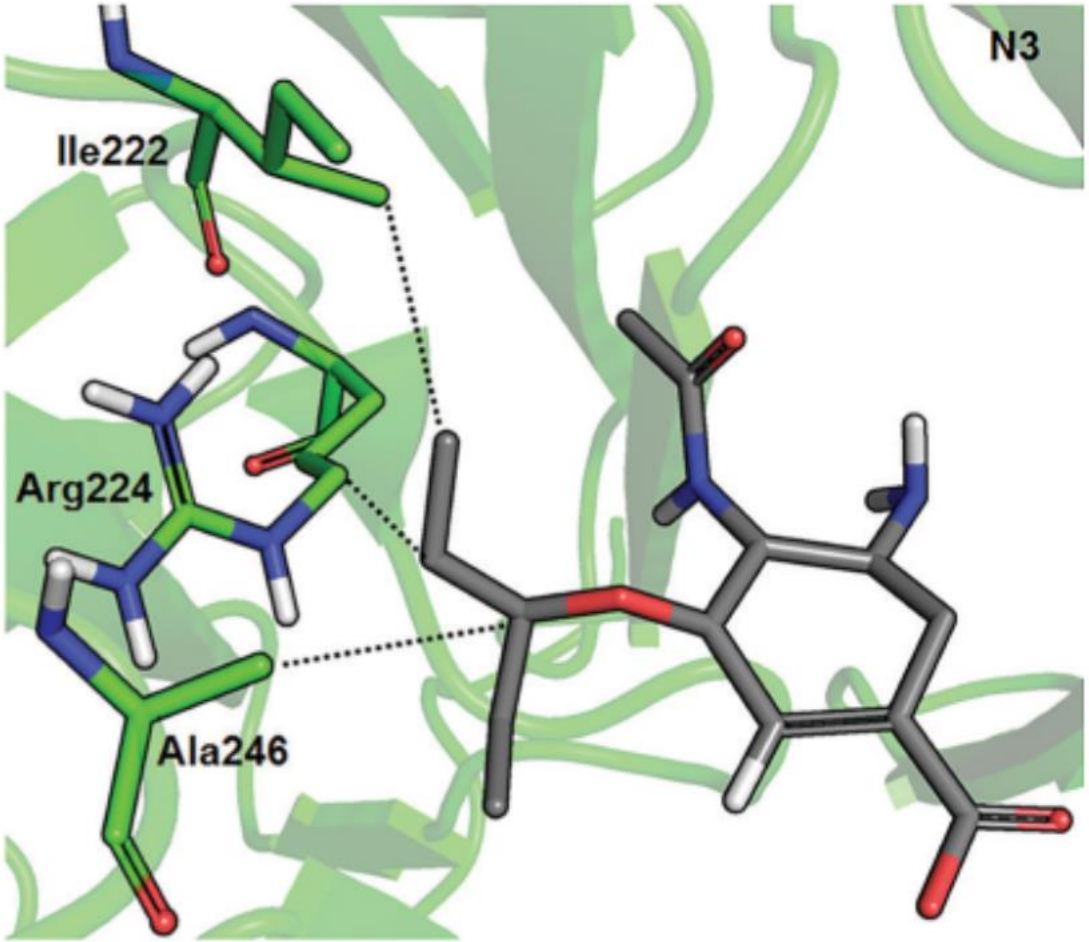
Fracas isoladas, mas somadas são de importância energética

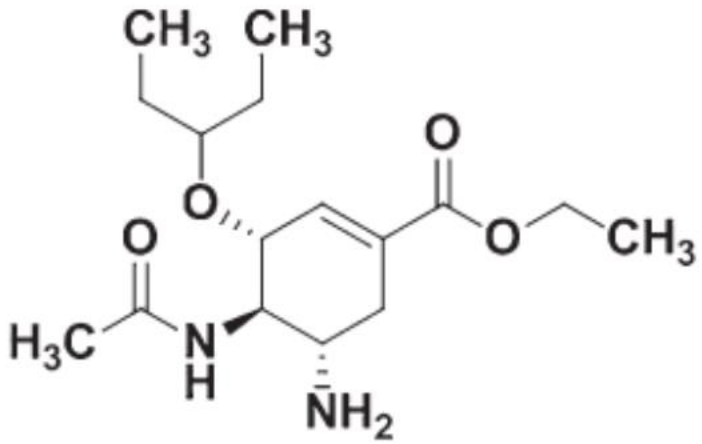
**interações de van der Waals**

# Forças de dispersão



# Forças de dispersão

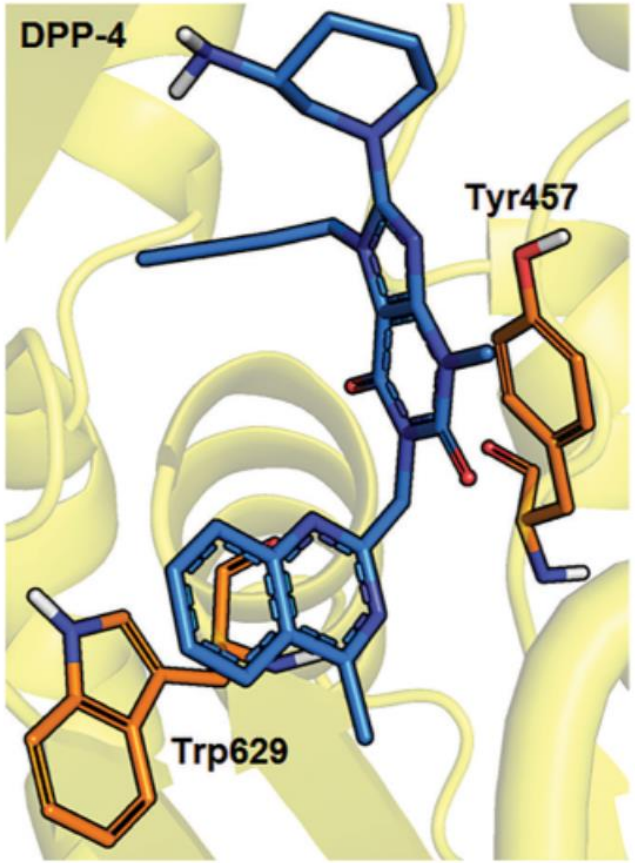


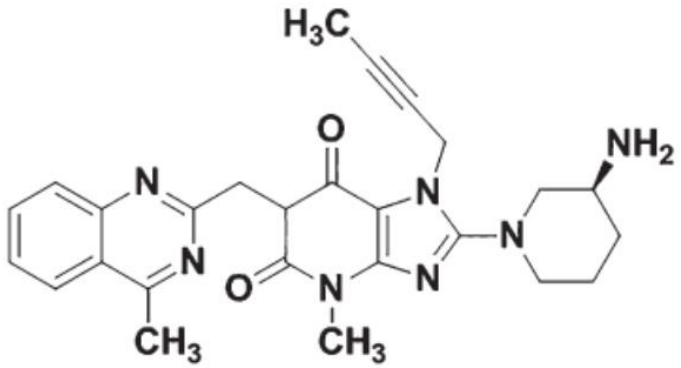




olsetamivir

# PRINCIPAIS LIGAÇÕES ENTRE FÁRMACO/LIGANTE E RECEPTOR/ALVO

## *Pi-stacking – Empilhamento-Pi*



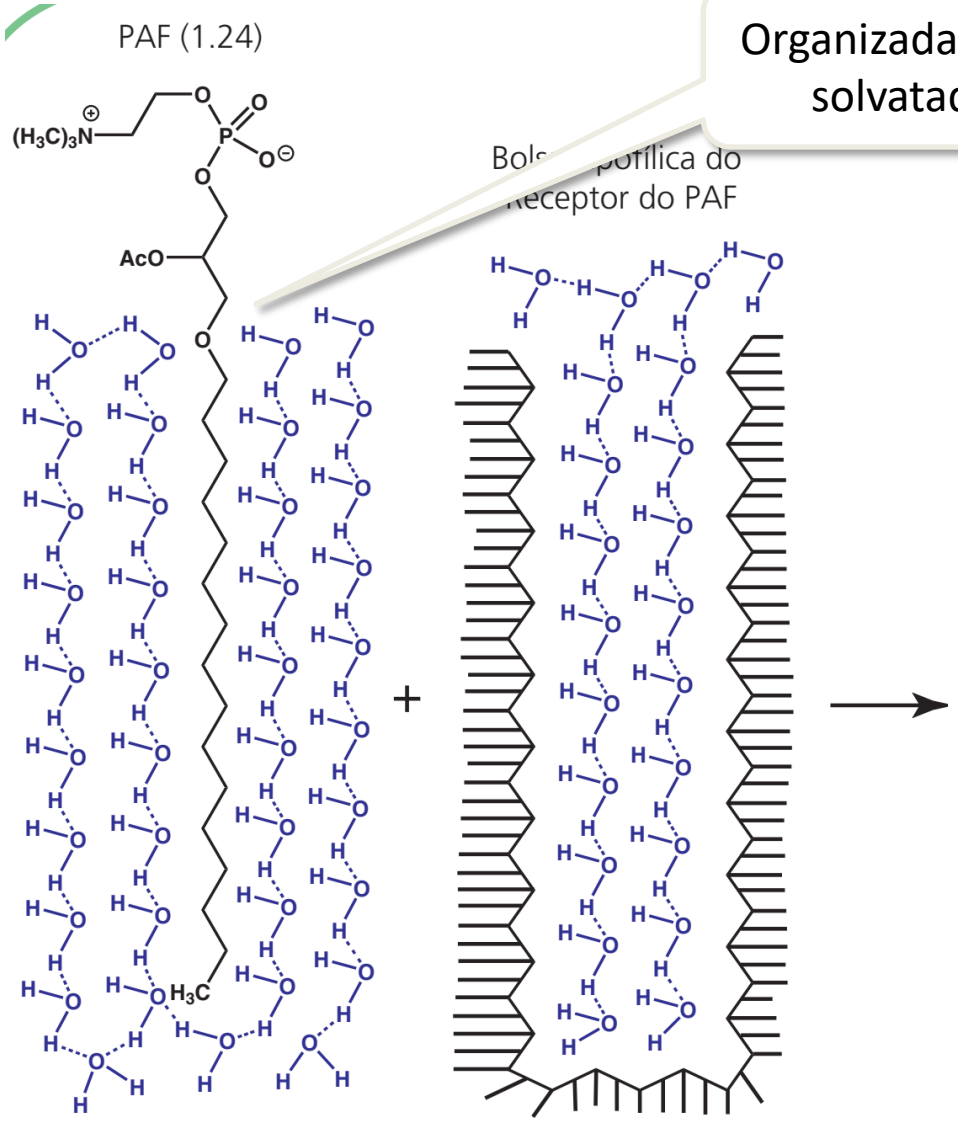

linagliptina

Interação aromático-aromático

Interação não-covalente entre anéis aromáticos

# INTERAÇÕES HIDROFÓBICAS

# Interações hidrofóbicas

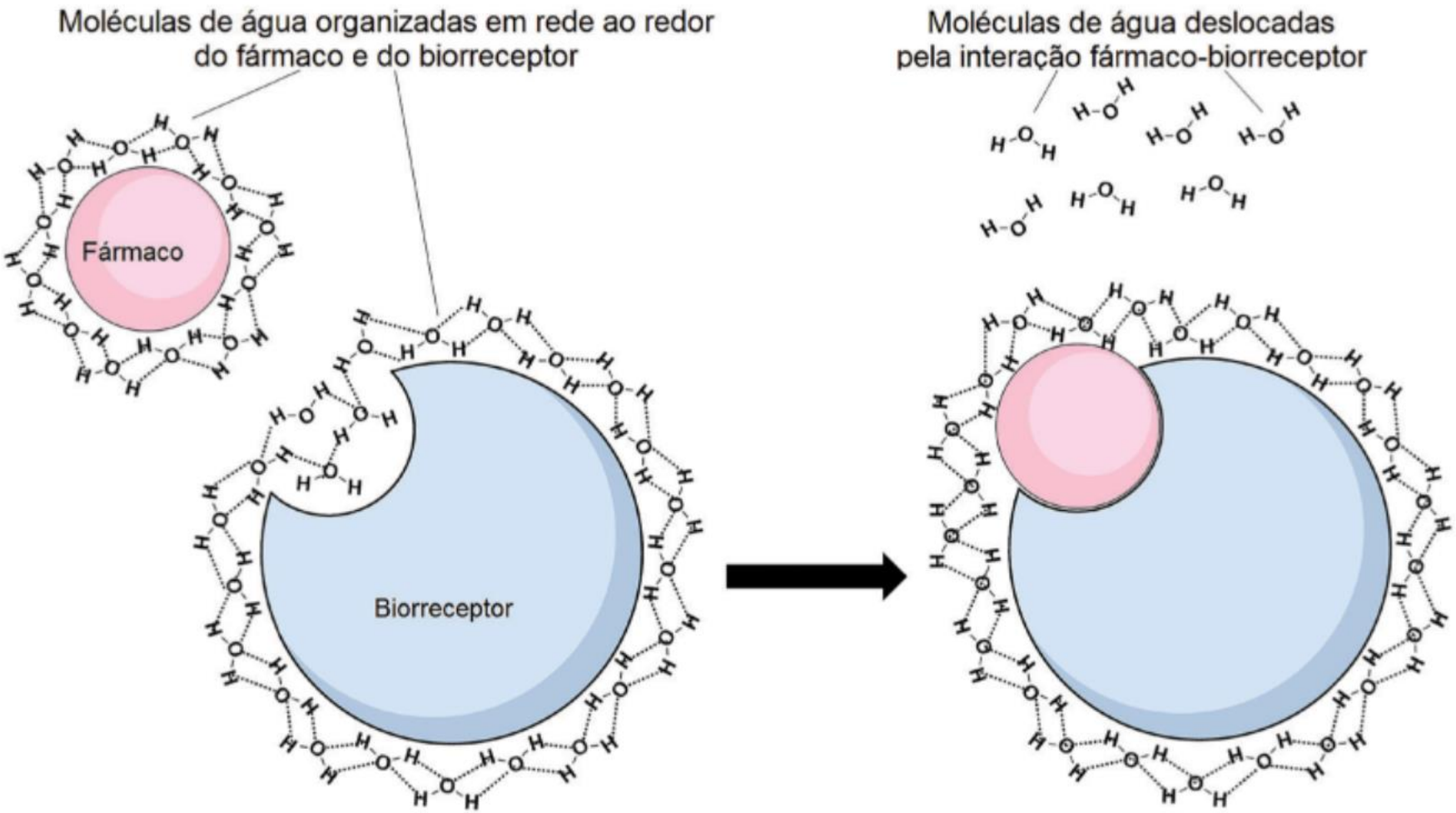



Organizadamente solvatadas

Ao se aproximarem ocorre colapso do arranjo

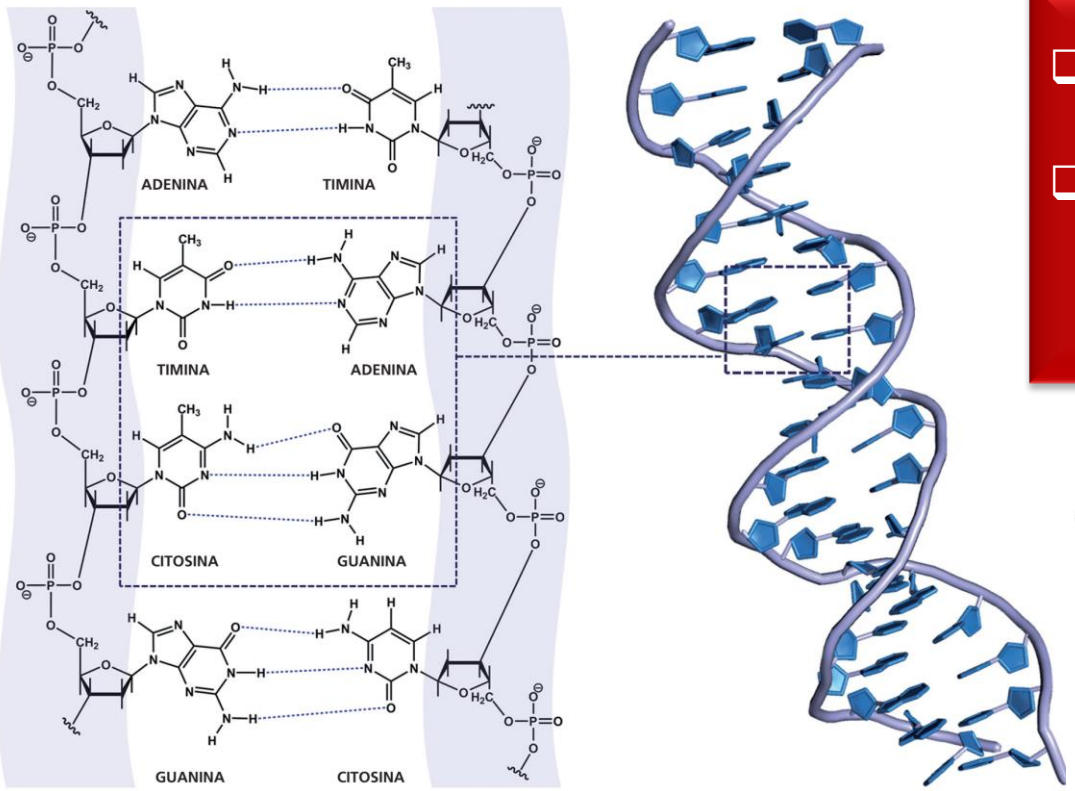
A custo de ganho entrópico, ocorre a interação

# Interações hidrofóbicas



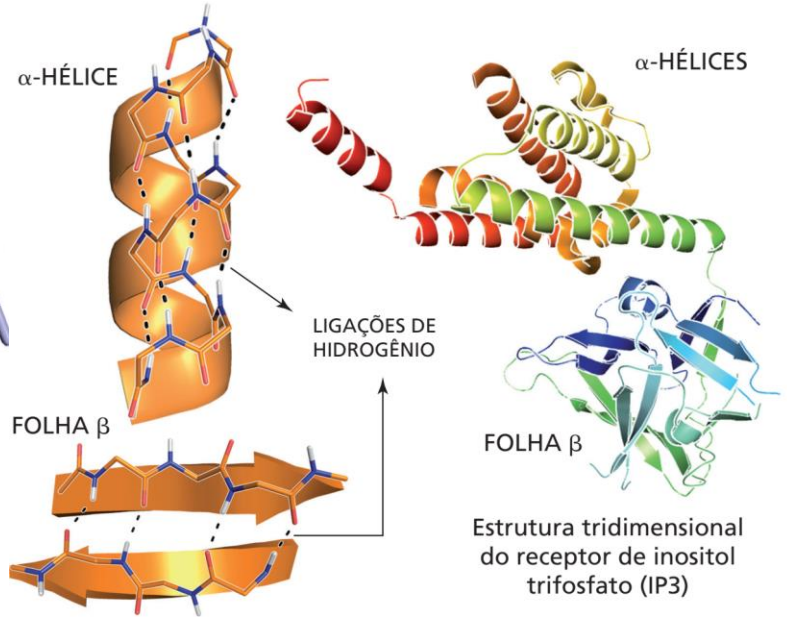
# LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO

# Ligações de hidrogênio




- São as mais importantes ligações não covalentes;
- Responsáveis, por exemplo, pelas conformações ativas essenciais.

**Ligação de hidrogênio**
Força energética = 2 a 5 kcal/mol

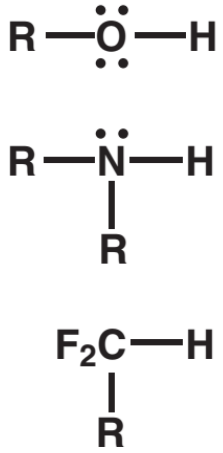


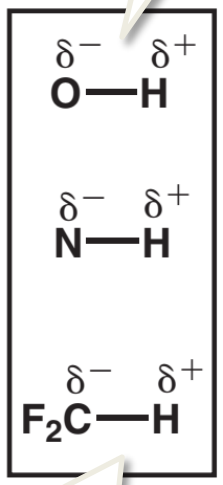

Estrutura tridimensional do receptor de inositol trifosfato (IP3)

# Ligações de hidrogênio

Formadas por momento dipolar entre halogênios e hidrogênio

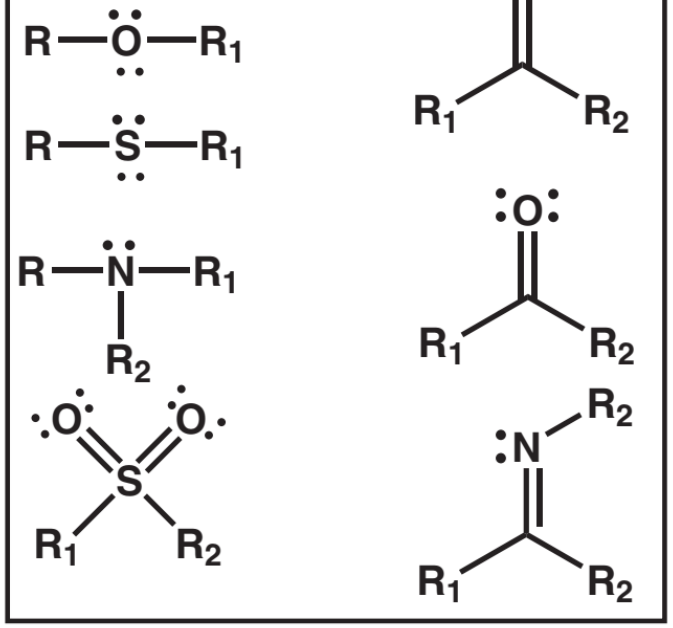
**doadores de LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO**



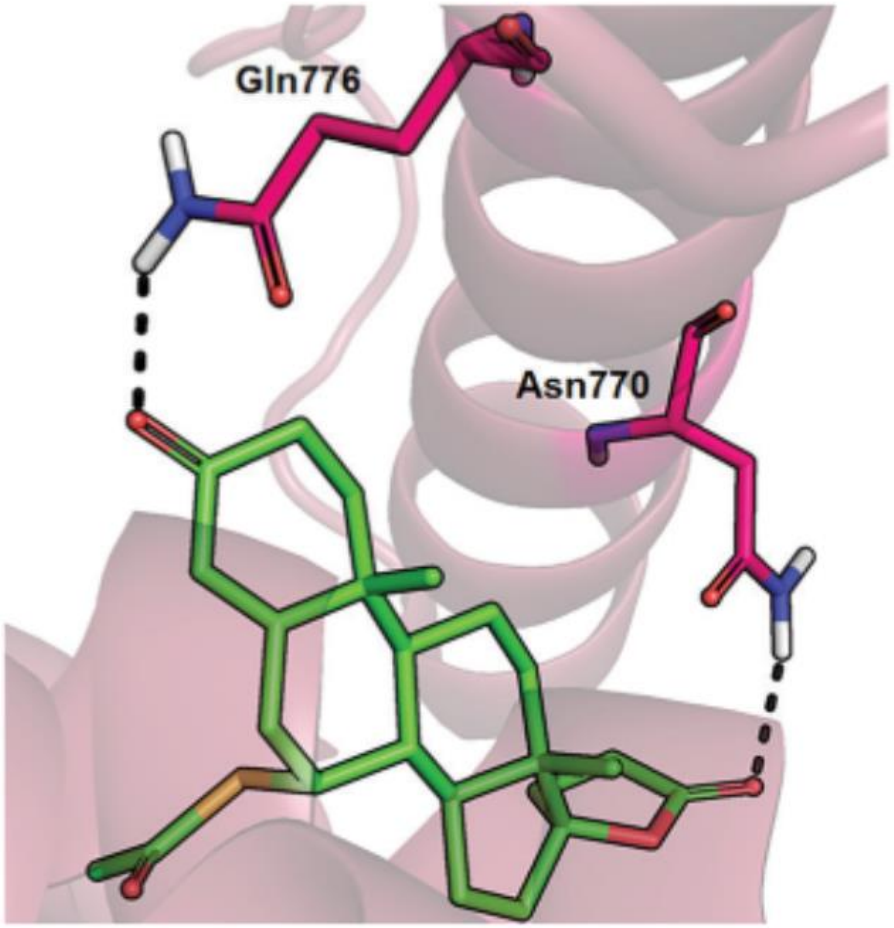



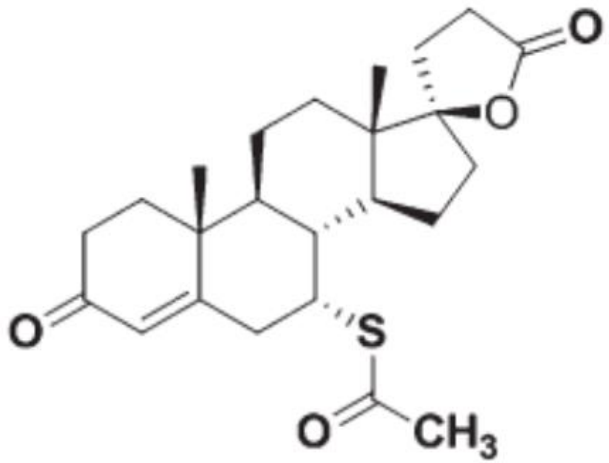

Flúor, oxigênio e nitrogênio

**aceptores de LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO**



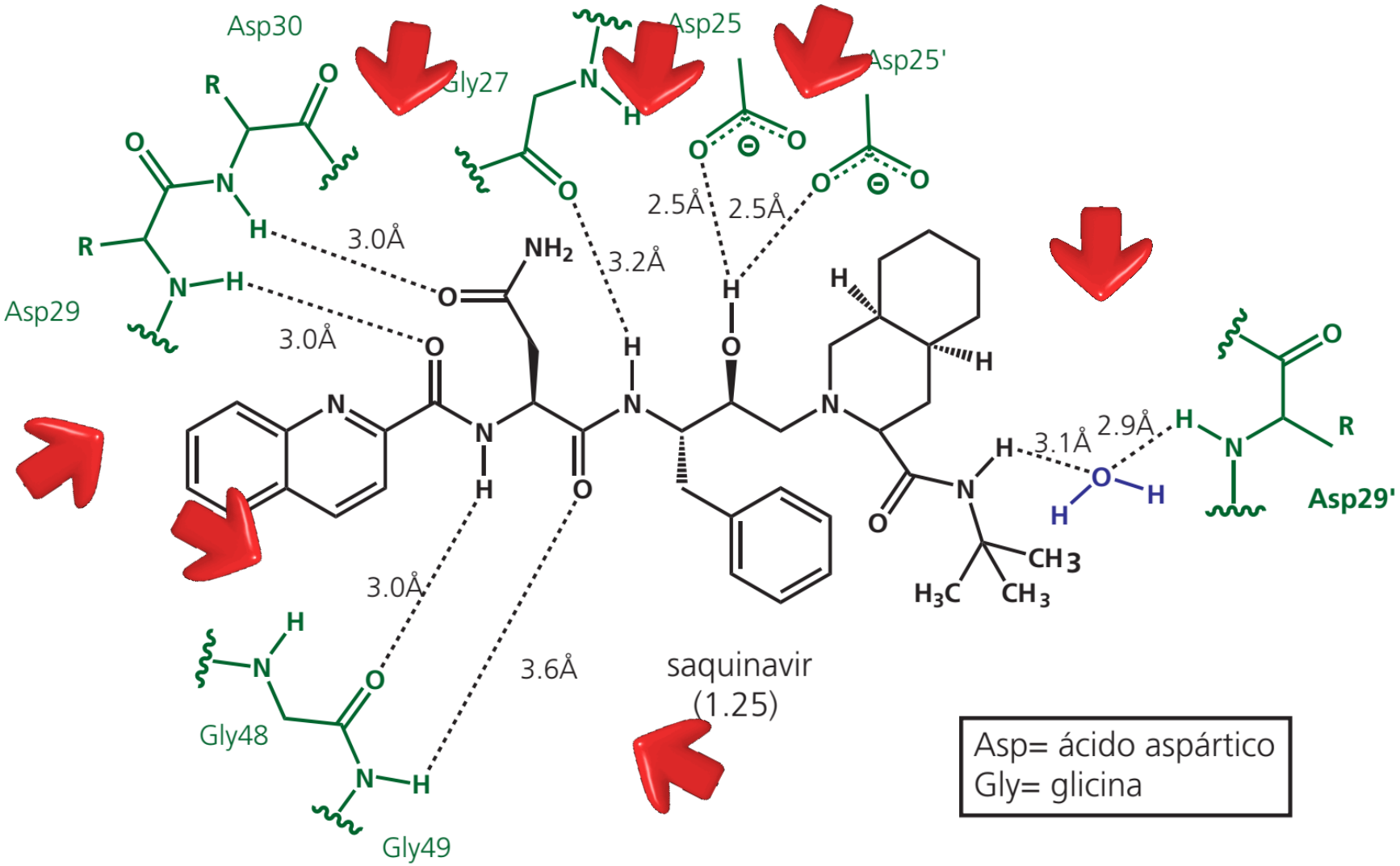
# Ligações de hidrogênio




espironolactona

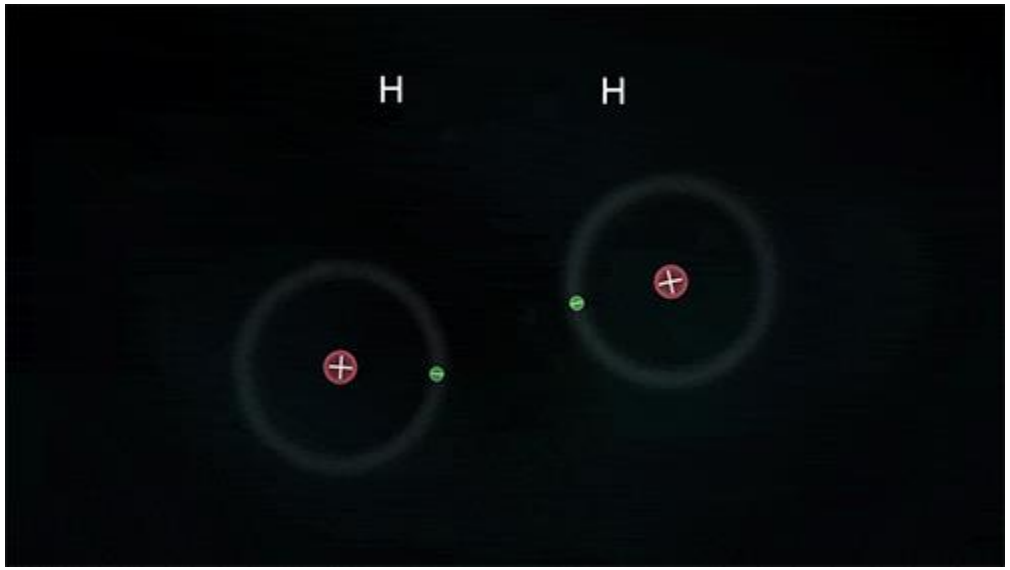
# Ligações de hidrogênio



# LIGAÇÃO COVALENTE

# Ligações covalentes

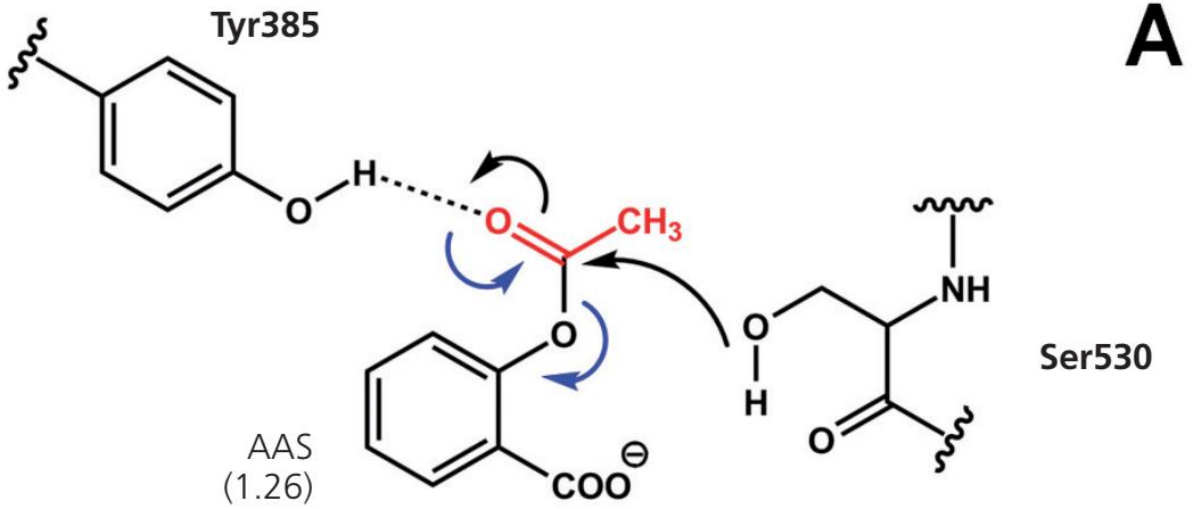
Inibição enzimática irreversível ou inativação



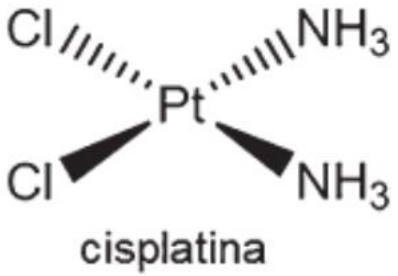

Interação intermolecular energética – 77 a 88 kcal/mol

Difícil rompimento

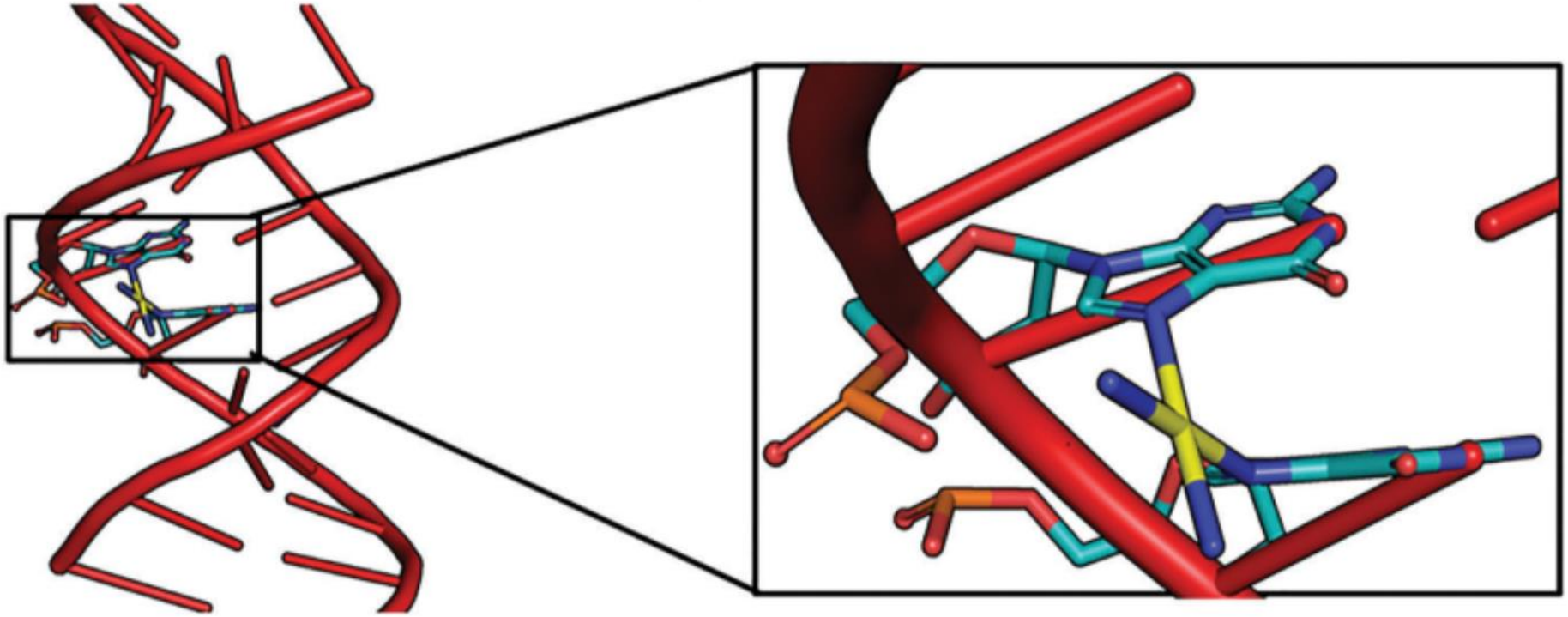
# Ligações covalentes



# Ligações covalentes



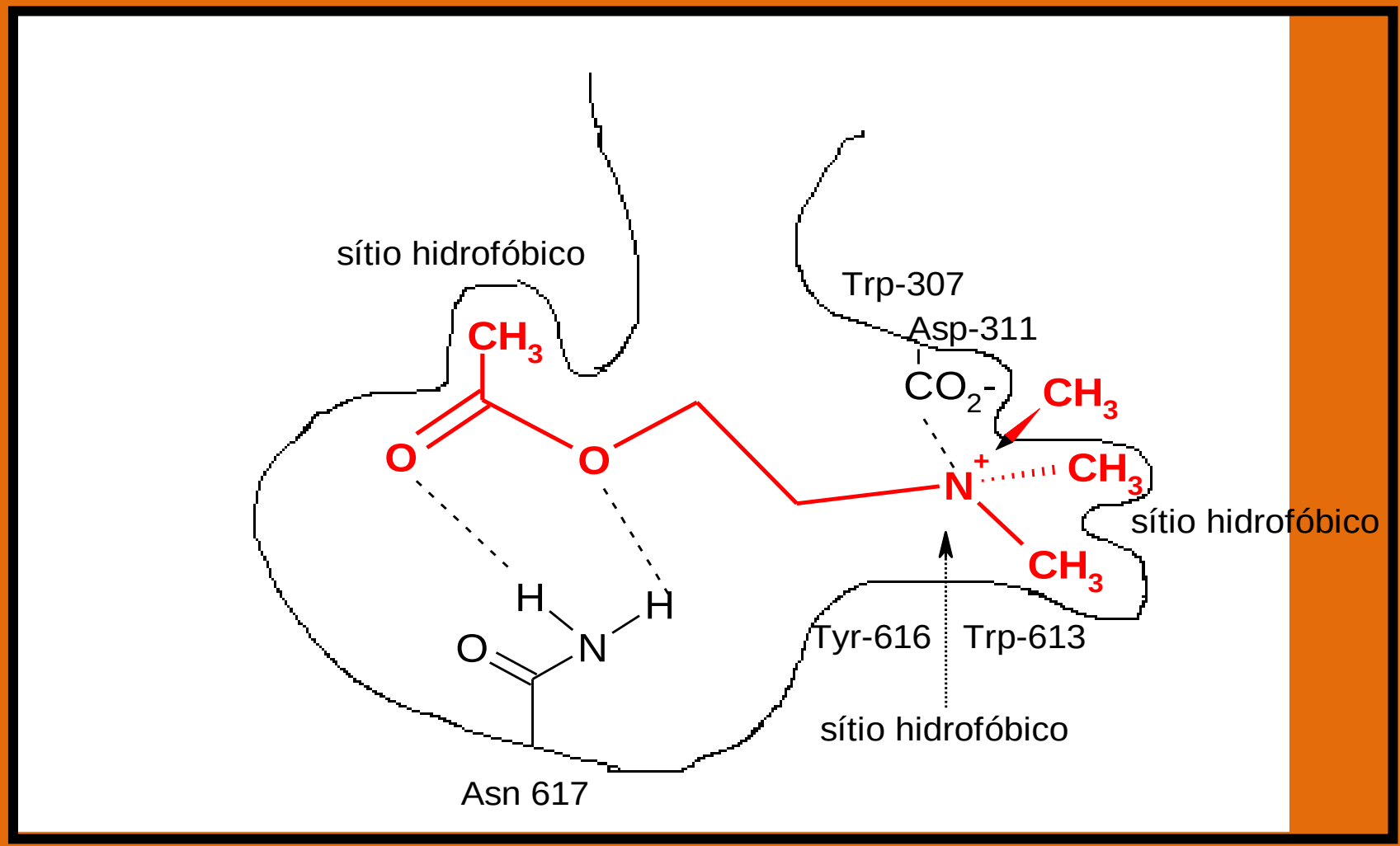

cisplatina



# Receptor muscarínico

INTERAÇÃO ENTRE FÁRMACOS E ALVOS MOLECULARES

EXEMPLOS



# ESTEREOQUÍMICA

# CONFORMAÇÃO

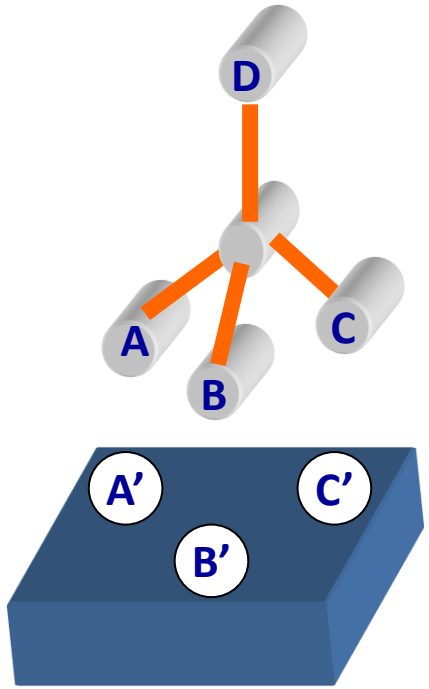
# DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS

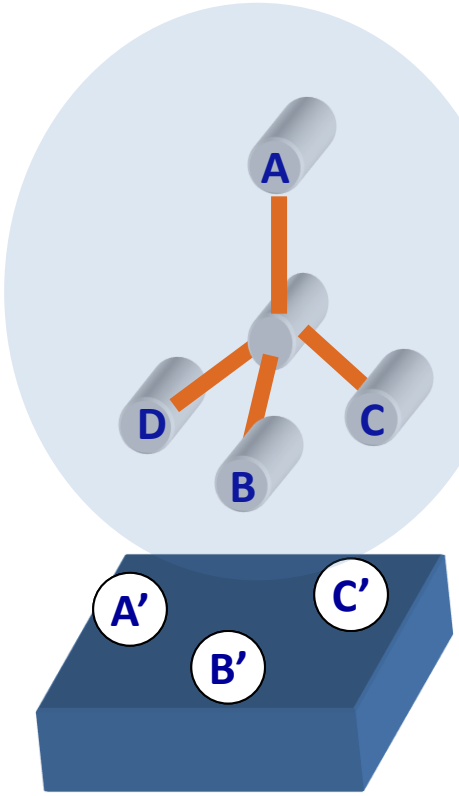
# DISTRIBUIÇÃO ELETRÔNICA

FATORES QUE NTERFEREM NA INTERAÇÃO ENTRE FÁRMACOS E ALVOS MOLECULARES

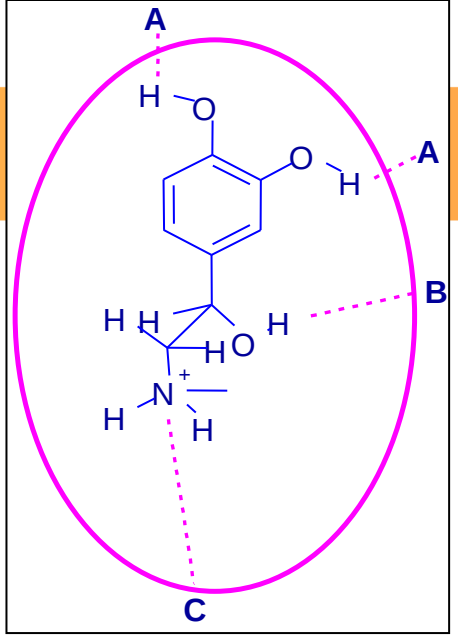
# TRÊS PONTOS DE LIGAÇÃO

ESTEREOQUÍMICA

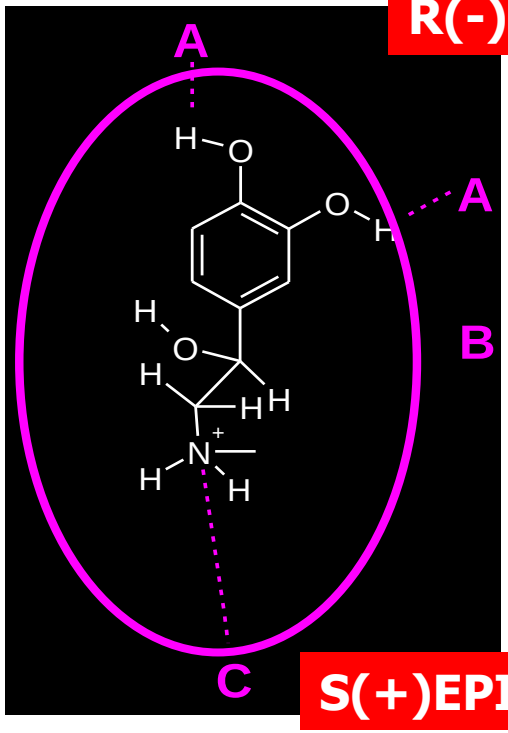



**ISÔMEROS ÓPTICOS**




**R(-)EPINEFRINA**

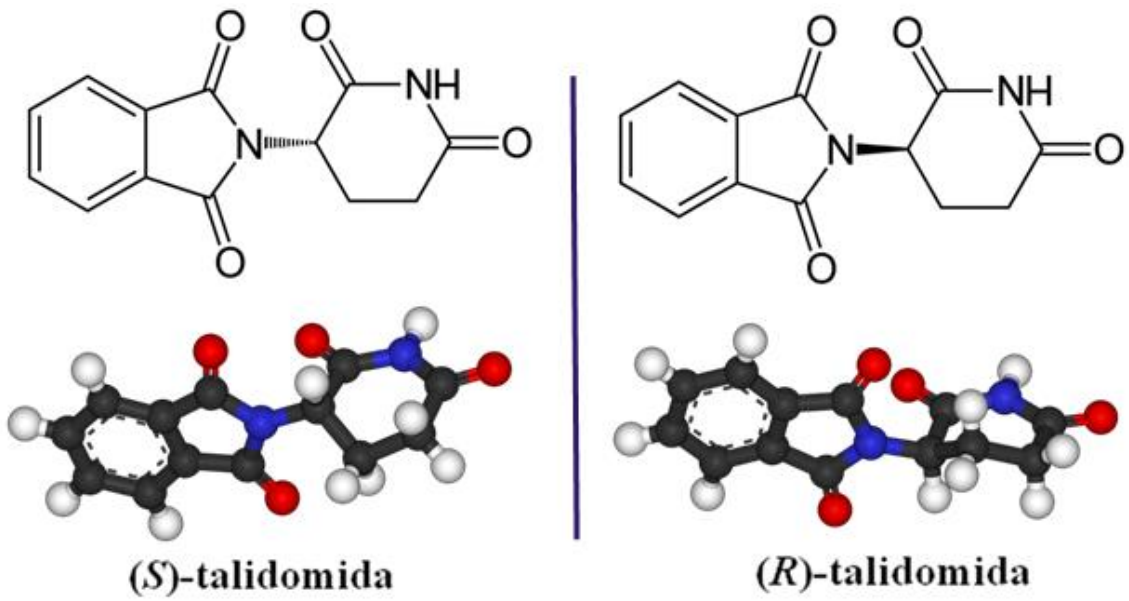



**S(+)EPINEFRINA**

# EXEMPLO IMPORTANTE

ESTEREOQUÍMICA

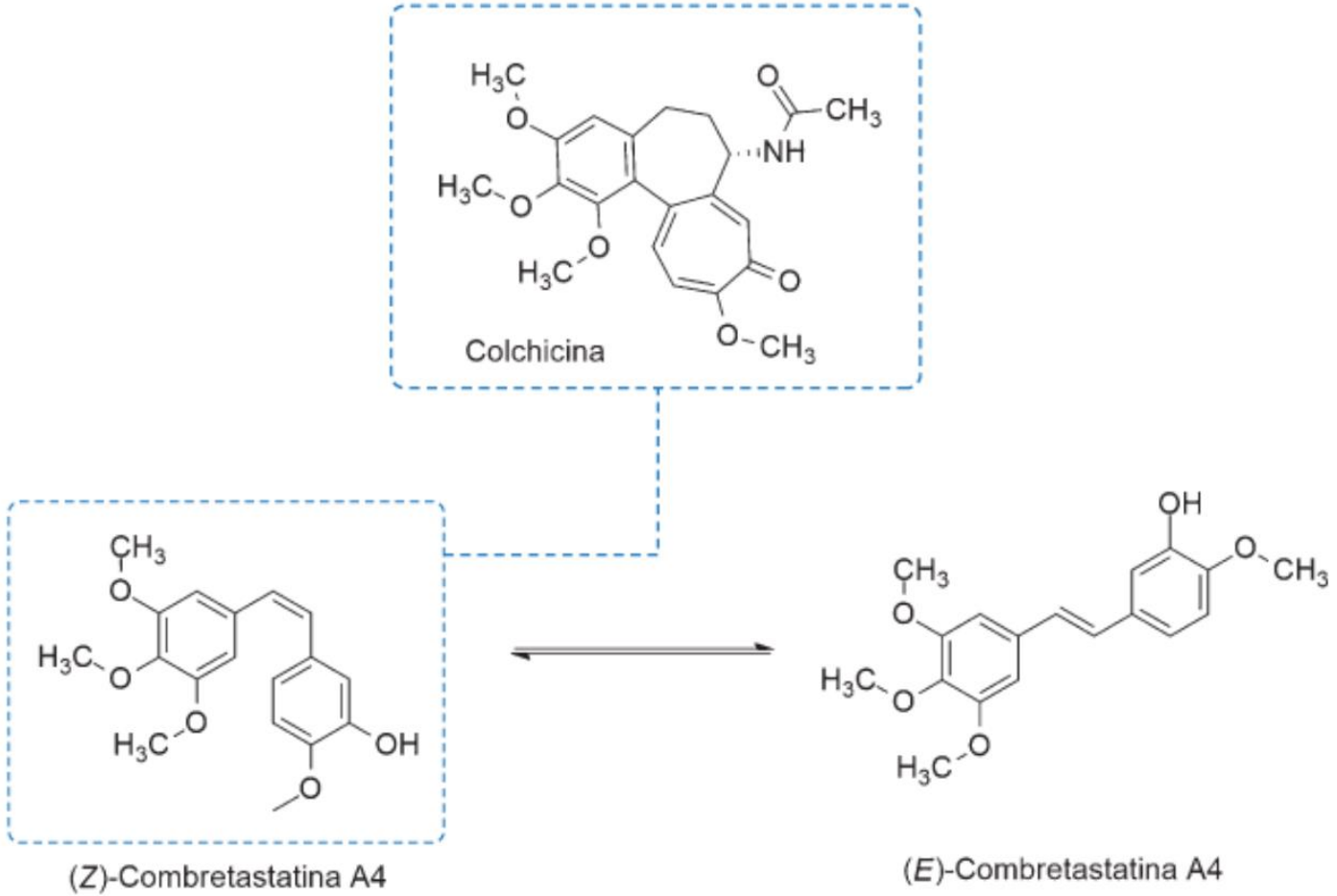
Oxidado a espécies eletrofílicas reativas → 12.000 crianças com malformações congênitas




Fonte: Vargas, JG

# EXEMPLO IMPORTANTE

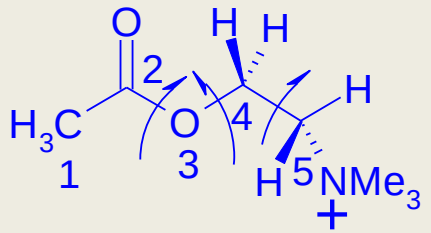
ESTEREOQUÍMICA

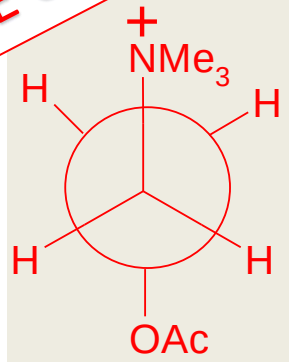


# CONFORMAÇÕES DA ACETILCOLINA

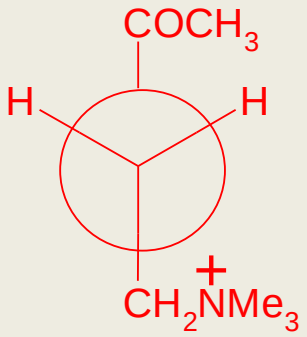
ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR – ANÁLISE CONFORMACIONAL

CONFORMAÇÃO

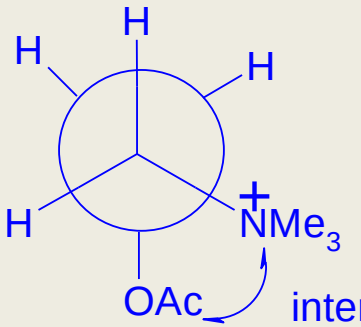




ligação 5-4



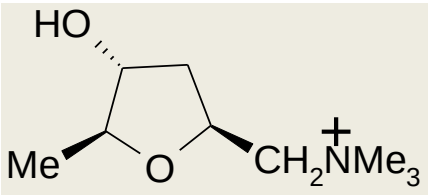
ligação 4-3



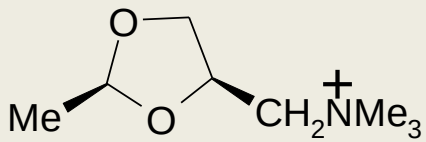
interação gauche

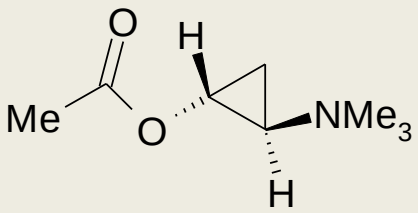
ligação 5-4

**MOLÉCULAS RÍGIDAS**



muscarina

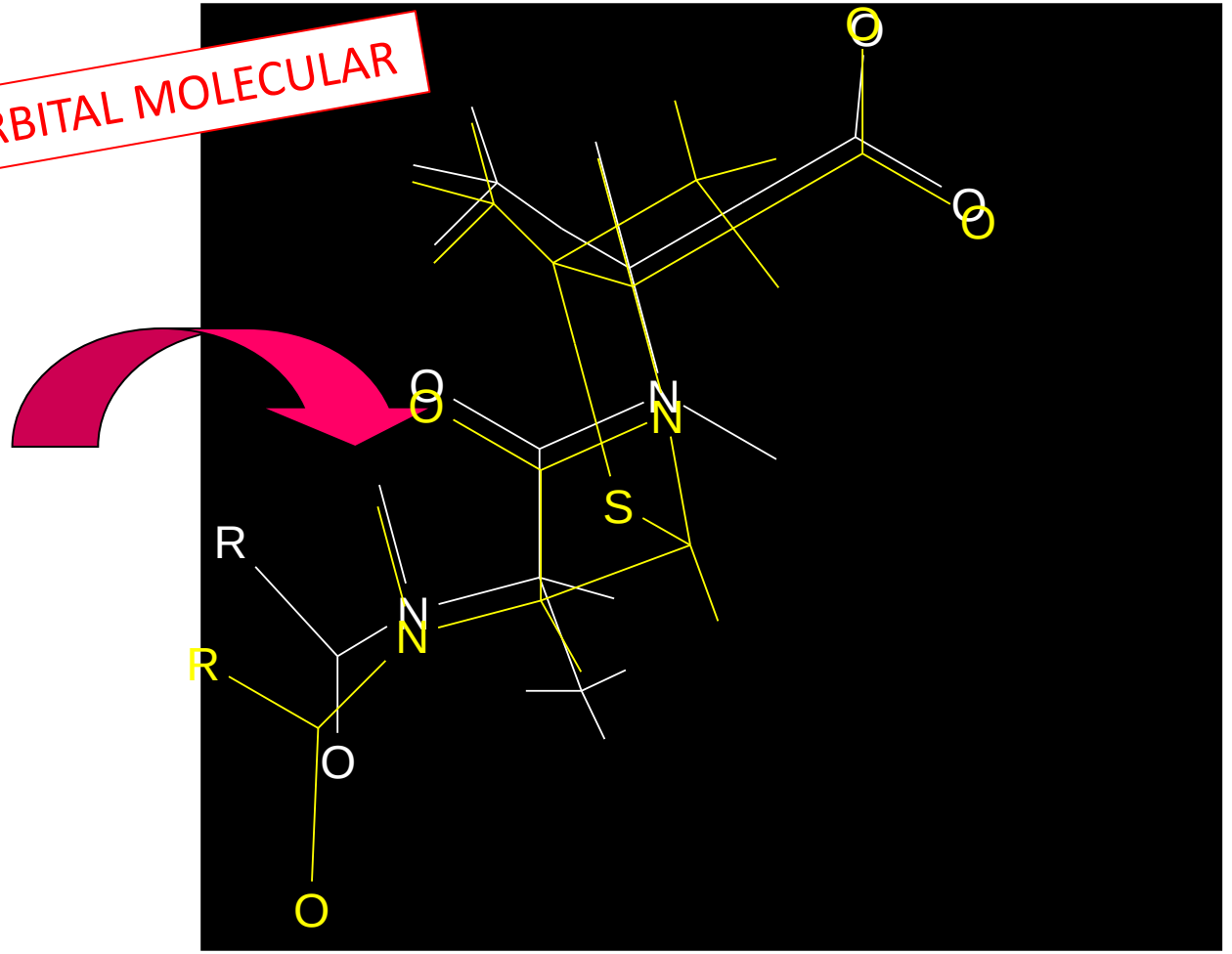




# SEMELHANÇA ESTRUTURAL ENTRE E D-ALA-D-ALA E PENICILINAS

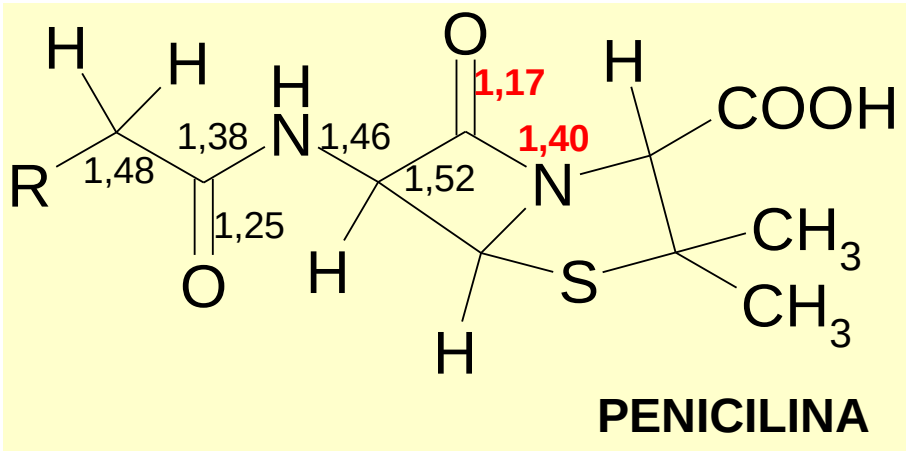
CÁLCULOS DE ORBITAL MOLECULAR

DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS

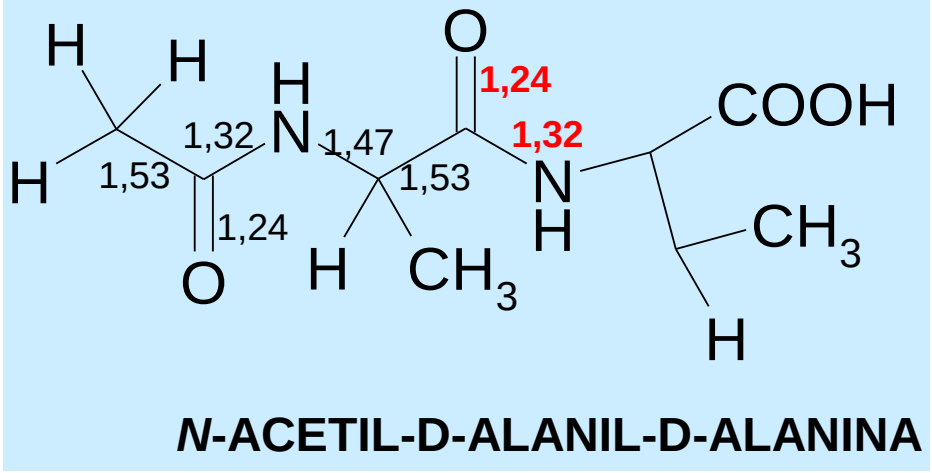


# COMPARAÇÃO DE DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS

DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS




**PENICILINA**



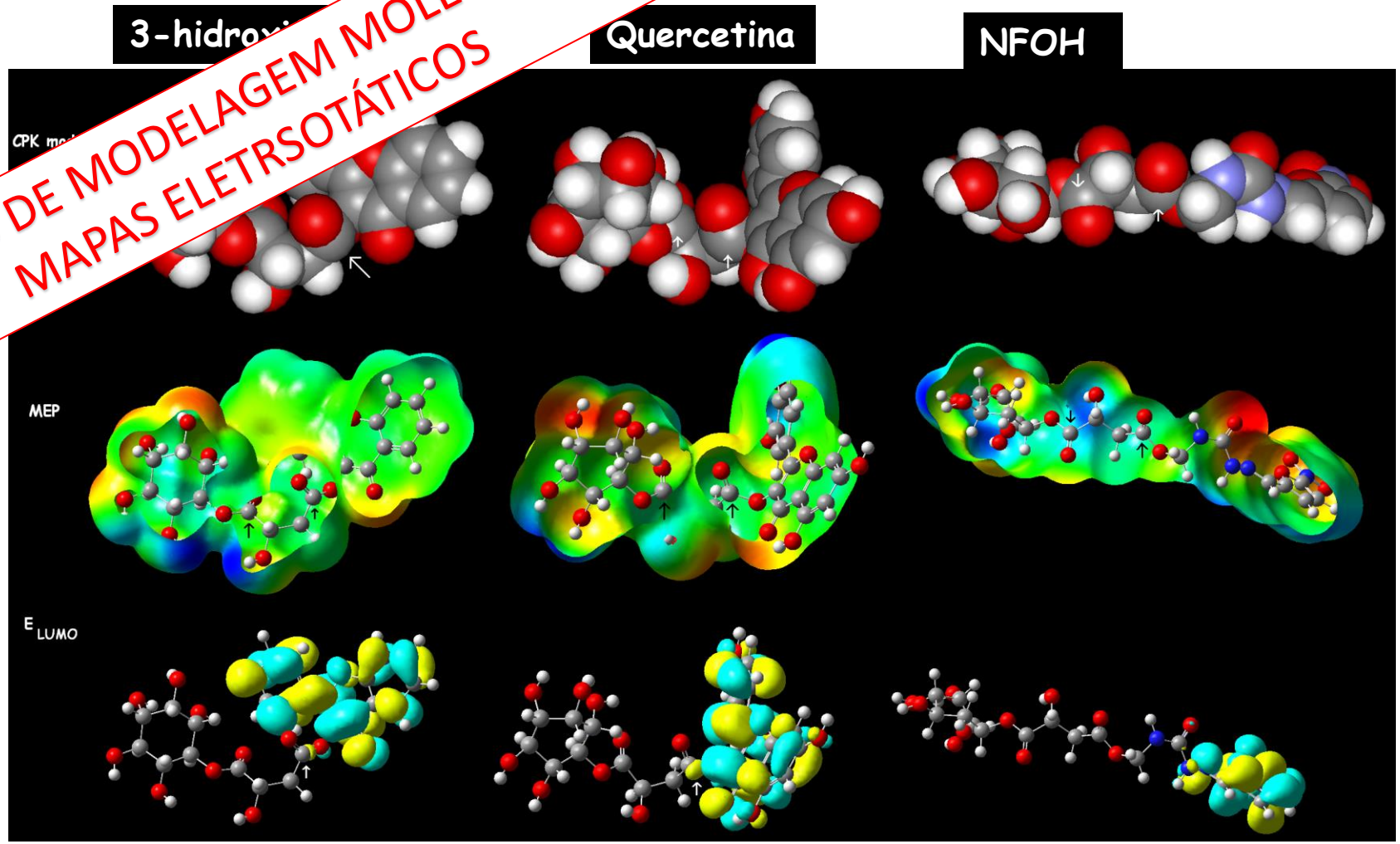

***N*-ACETIL-D-ALANIL-D-ALANINA**

TÉCNICA ÔMEGA

GIAROLLA, 2012

# ESTUDOS DE MODELAGEM MOLECULAR – MAPAS ELETRSOTÁTICOS

DISTRIBUIÇÃO ELETRÔNICA



ESTUDO DAS INTERAÇÕES

# ALGUNS SOFTWARES UTIIZADOS

FRED (*OpenEye*)

QUANTUM (*Quantum Pharmaceuticals*)

DOCK (*UCS*

AutoD *mbH*)

Co *of Kansas*

**Integração de métodos computacionais e experimentais avançados**

GLIDE *Schrödinger GmbH*

SITUS *Scripps Research Institute*

DockVision *University of Alberta*

HADDOCK *Utrecht University Netherlands*

GOLD *CCDC*)

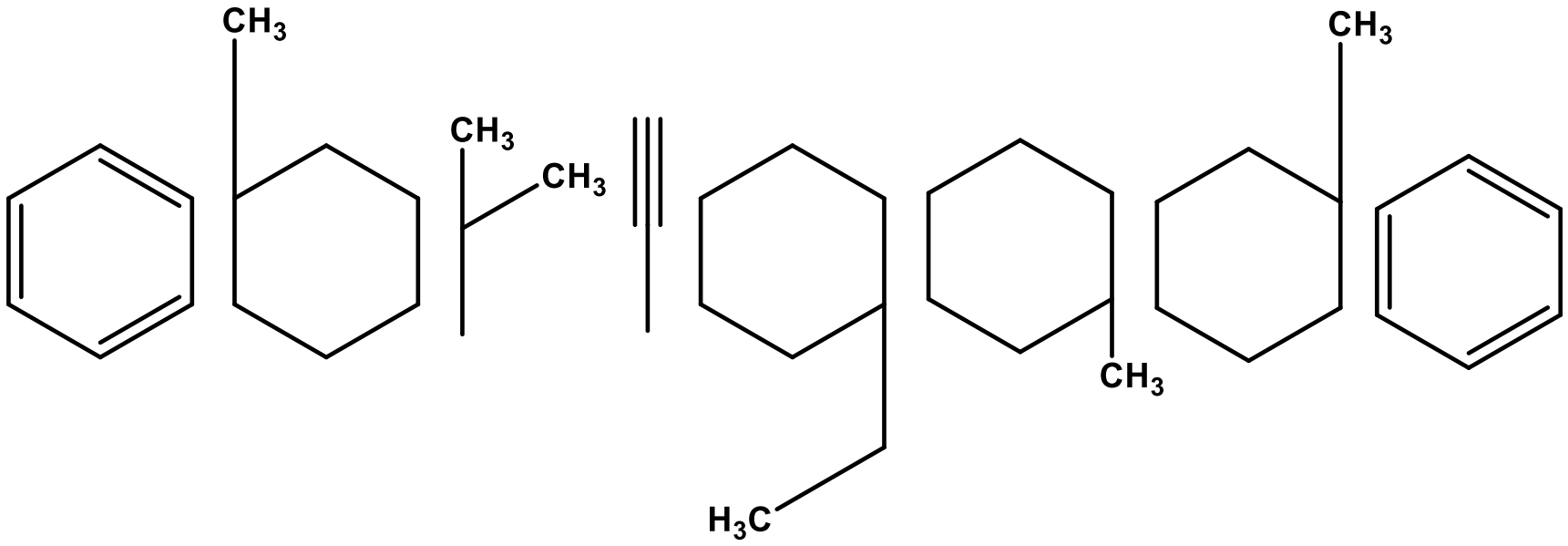
FlexiDock (*Tripos*)

HINT! *Commonwealth University*

ICM-Dock *MolSoft LLC*

LIGPLOT (*University College of London*

VEGA *Milan University*


CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
H3C