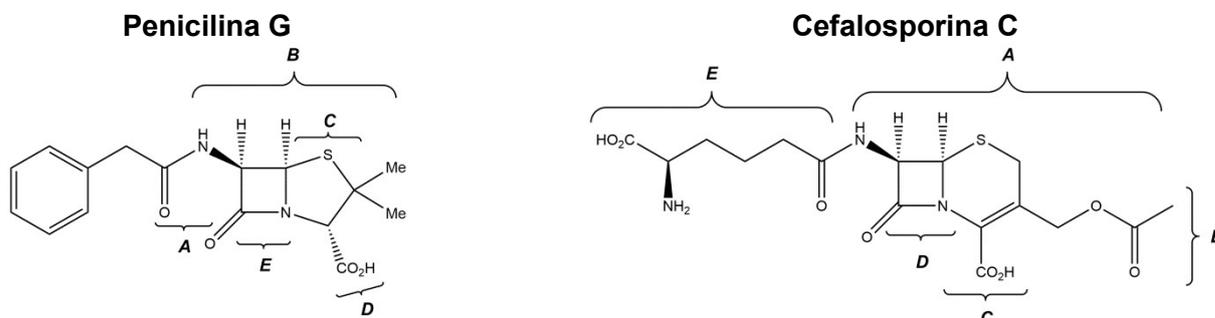


Química Farmacêutica II – Noturno 2016
 Profa. Dra. Ivone Carvalho
Exercícios: Agentes Antibacterianos

1) Abaixo estão representadas as estruturas de uma penicilina e uma cefalosporina de origem natural, mostrando grupos que são importantes para sua atividade antibacteriana.

1.a) Associe os anéis ou funções químicas às regiões indicadas.

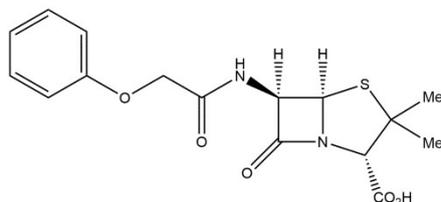


- Ácido carboxílico
- Amida Secundária
- Tiazolidina
- Beta-lactama
- Ácido 6-amino penicilânico

- Ácido amino-adípico
- Beta-lactama
- Ácido 7-amino cefalosporínico
- Dihidrotiazina
- O-Acetil

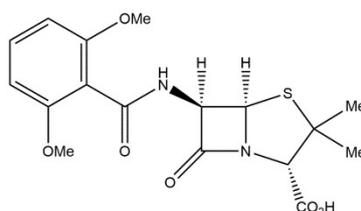
1.b) Selecione o elemento estrutural compartilhado por penicilinas e cefalosporinas que você considera essencial para atividade antibacteriana e discuta a reatividade deste grupo.

2) Qual estratégia foi bem sucedida para aumentar a estabilidade das penicilinas frente à hidrólise ácida, mantendo a atividade antibacteriana?



Qual característica estrutural da Penicilina V é importante em sua estabilidade ao meio ácido?

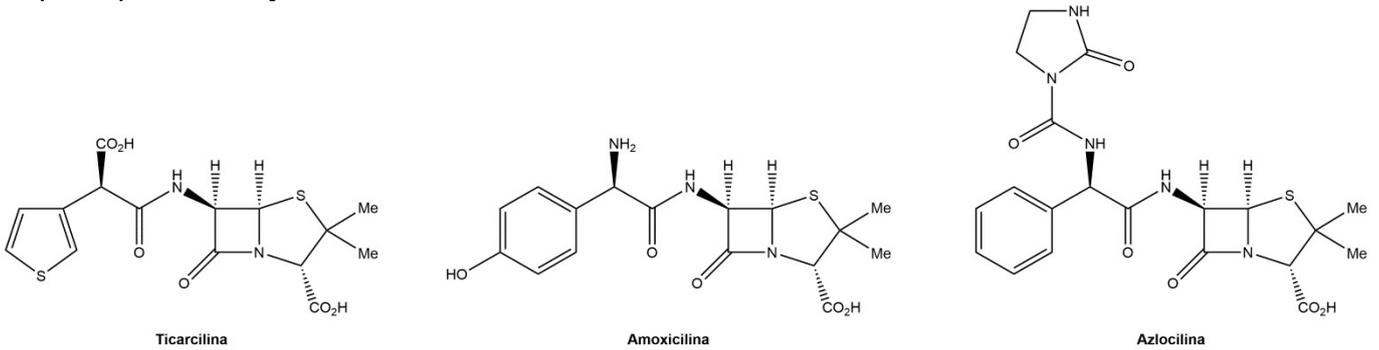
3) Meticilina é uma penicilina introduzida na década de 1960 que foi importante para combater a ameaça das cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à Penicilina. Os grupos metoxílicos volumosos na cadeia lateral bloqueiam o acesso de beta-lactamases à Meticilina. Contudo, tais grupos metoxílicos aumentam a densidade eletrônica no anel aromático por ressonância, tornando-o rico em elétrons.



Discuta a implicação das propriedades químicas da Meticilina descritas acima em relação a sensibilidade ao ácido e via de administração.

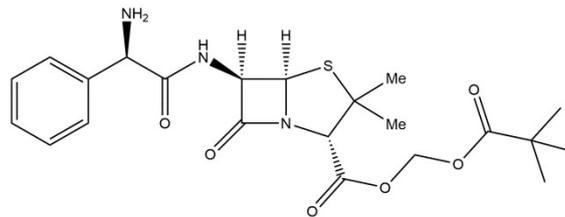
Química Farmacêutica II – Noturno 2016
 Profa. Dra. Ivone Carvalho
Exercícios: Agentes Antibacterianos

4) Observe as penicilinas abaixo e aponte em cada molécula a característica estrutural que lhes confere amplo espectro de ação.

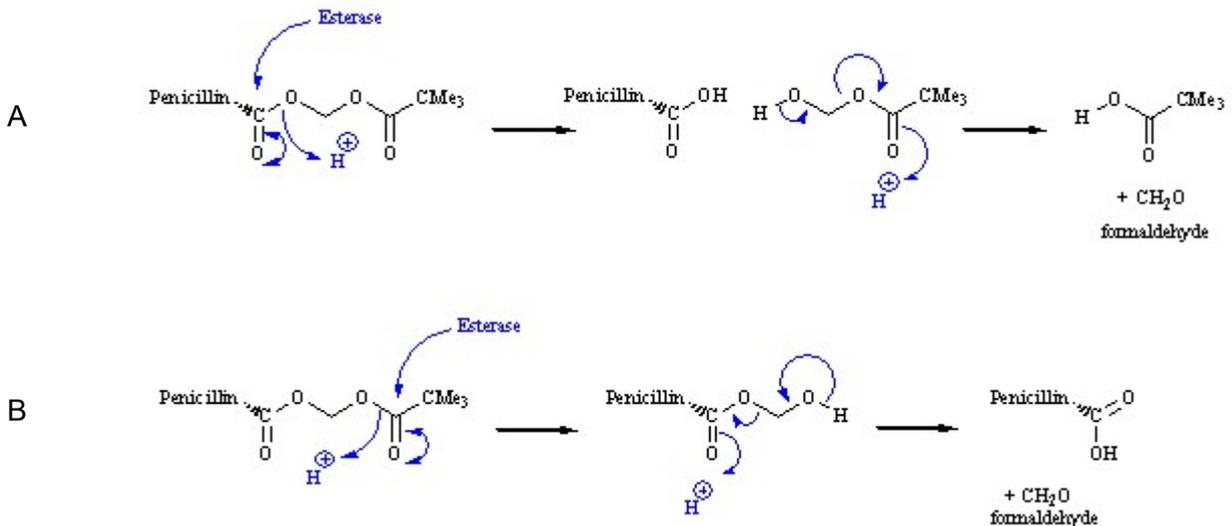


Explique porque estas penicilinas são ativas contra bactérias gram-negativas.

5) Pivampicilina (abaixo) é utilizada como um pró-fármaco da Ampicilina.



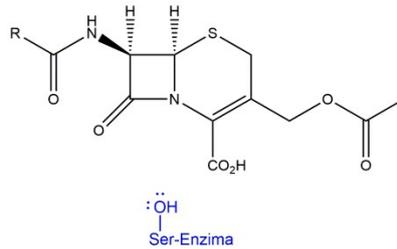
Qual dos mecanismos abaixo melhor descreve a conversão do pró-fármaco à Ampicilina?



Justifique a resposta, explicando também porque o éster metílico de uma penicilina não é utilizado como um pró-fármaco.

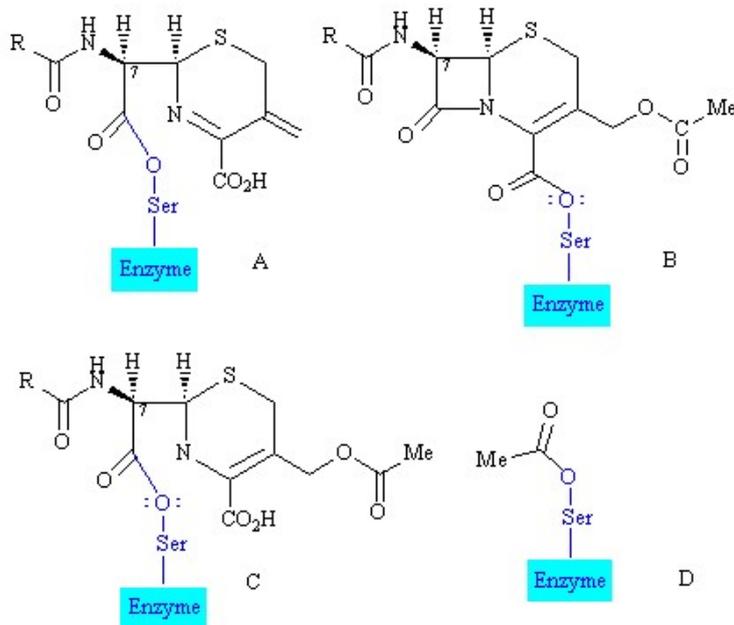
Química Farmacêutica II – Noturno 2016
 Profa. Dra. Ivone Carvalho
Exercícios: Agentes Antibacterianos

6) Um resíduo de serina no sítio ativo da enzima transpeptidase reage com cefalosporinas, resultando em uma ligação covalente formada entre a enzima e a cefalosporina.

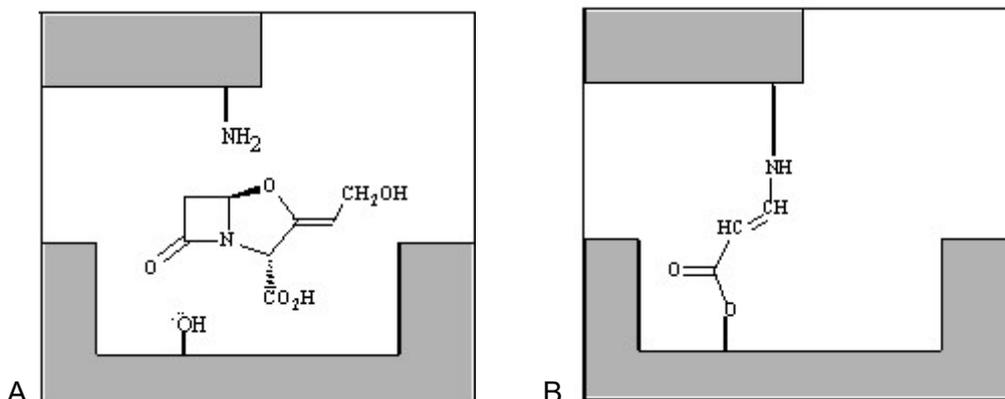


6.a) Demonstre na estrutura qual é o grupo abandonador que favorece a reatividade do anel beta-lactâmico, e dê pelo menos dois exemplos de outros grupos abandonadores que não sejam sensíveis às esterases.

6.b) Qual é a estrutura que representa o produto ligado à enzima?



7) Os seguintes esquemas mostram o ácido clavulânico no sítio ativo de uma enzima beta-lactamase (A) e o resultado final da interação/reação do ácido clavulânico com a enzima (B).

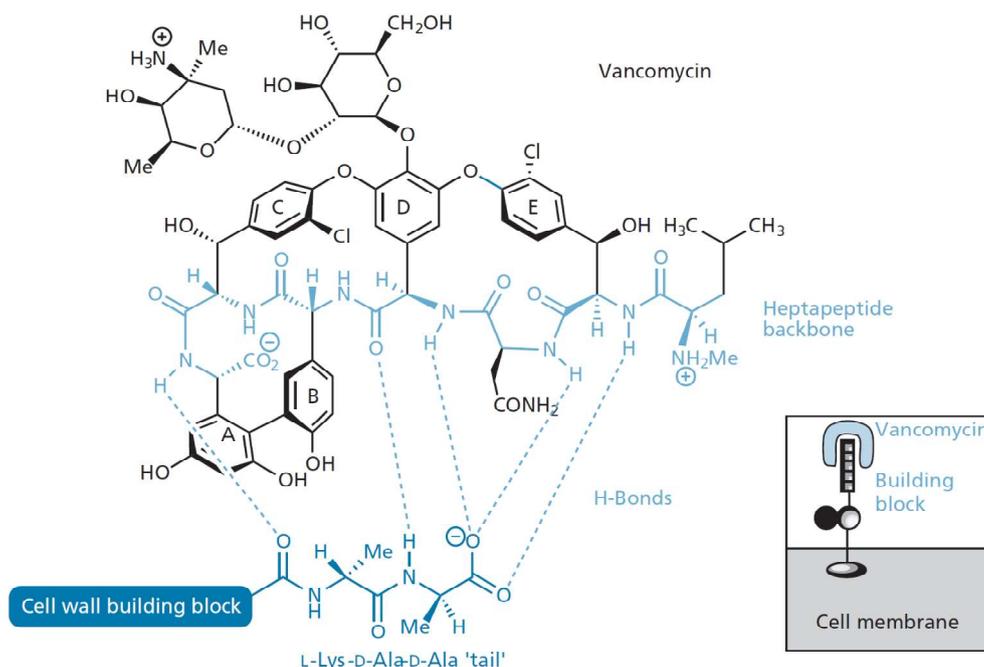


Química Farmacêutica II – Noturno 2016
Profa. Dra. Ivone Carvalho
Exercícios: Agentes Antibacterianos

a) Proponha um mecanismo para a formação do aduto covalente derivado da reação do ácido clavulânico com a enzima beta-lactamase.

b) Considerando que o ácido clavulânico é desprovido de atividade antibiótica importante, explique sua utilização em associação com penicilinas.

8) Vancomicina estabelece interações com o segmento da extremidade de um importante bloco construtor biossintético.

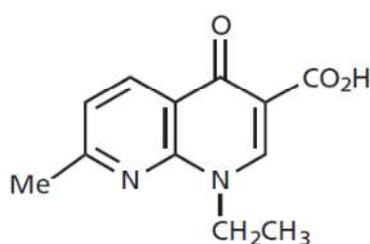


8.a) Qual o mecanismo de ação antimicrobiano da Vancomicina?

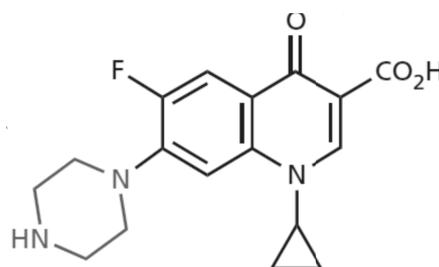
8.b) Qual a natureza das interações entre a Vancomicina e a porção peptídica terminal L-Lys-D-Ala-D-Ala?

8.c) VRE (*Vancomycin-resistant Enterococci*) emergiram devido a uma modificação de um grupo D-Ala por D-Lactato no precursor biossintético da parede celular. Aponte na estrutura do bloco construtor o sítio desta modificação e explique porque ela confere ao microrganismo resistência frente à Vancomicina.

9) A classe das fluoroquinolonas consiste de antibacterianos sintéticos desenvolvidos a partir do ácido nalidíxico. Observe o Ciprofloxacino e discuta a relação estrutura-atividade, mostrando os grupos químicos relevantes e considerando as modificações responsáveis por: melhor captação celular, espectro de ação ampliado, propriedades farmacocinéticas favoráveis, menores reações adversas.



Ácido nalidíxico



Ciprofloxacino

Química Farmacêutica II – Noturno 2016
 Profa. Dra. Ivone Carvalho
Exercícios: Agentes Antibacterianos

10) Quais estruturas celulares ou processos são alvo de cada uma das seguintes classes de antibióticos?

**Aminoglicosídeos - Bacitracina - Beta-lactâmicos - Ciclosserina - Cloranfenicol
 Fluoroquinolonas - Macrolídeos - Nitroimidazóis - Rifamicinas - Tetraciclinas - Vancomicina**

Classifique de acordo com a tabela:

Biossíntese da parede celular	Síntese protéica (ribossomos)	Replicação e transcrição de ácidos nucleicos

11) Observe as estruturas dos antibióticos (1-10) abaixo e faça uma tabela com as seguintes informações: origem (natural ou sintética), classe e características químicas, alvo molecular e mecanismo de ação.

