

INTRODUÇÃO A QUÍMICA MEDICINAL

Farmacodinâmica - ENZIMAS

Prof. Gustavo Pozza Silveira

gustavo.silveira@iq.ufrgs.br

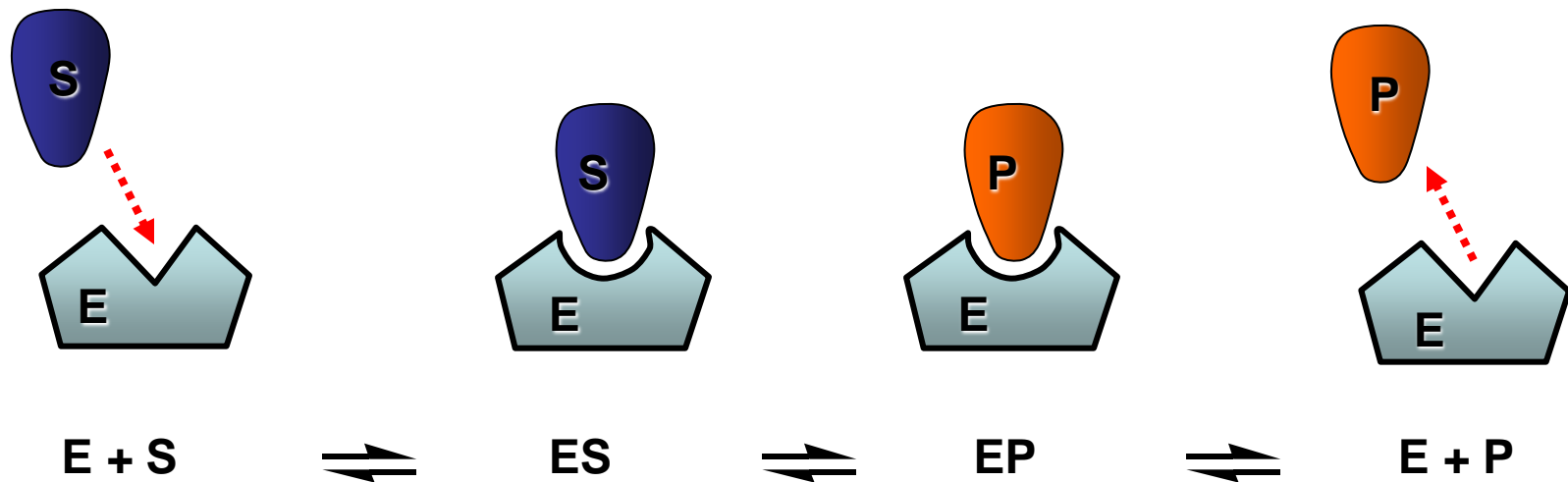
Sala 209 – Bloco K



Farmacodinâmica

- Farmacodinâmica é a área responsável por estudar os mecanismos pelos quais os fármacos produzem um efeito biológico ou farmacológico.
- Optimizar as interações de um fármaco com seu alvo é uma das formas de aumentar a potência da droga.

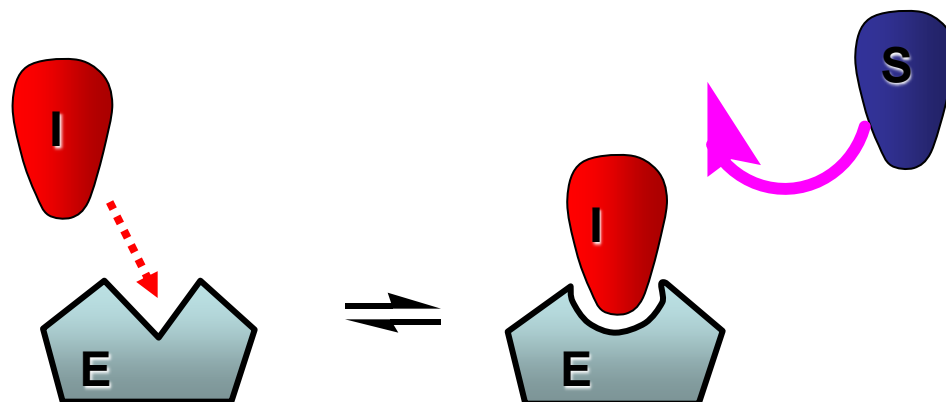
Processo completo de catálise enzimática



Notas:

- Interações ligantes devem ser fortes o suficiente para manter o substrato preso o tempo necessário para que a reação ocorra.
- Porém, as interações devem ser fracas o suficiente para permitir que o substrato deixe o sítio ativo após a catálise.
- Essa relação deve ser sempre levada em consideração!
- O planejamento de moléculas que liguem-se fortemente ao sítio ativo poderá bloqueá-lo permanentemente (substratos suicidas)!

Inibidores Reversíveis



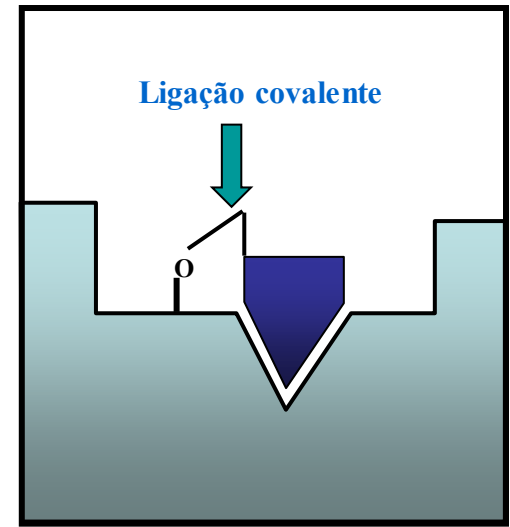
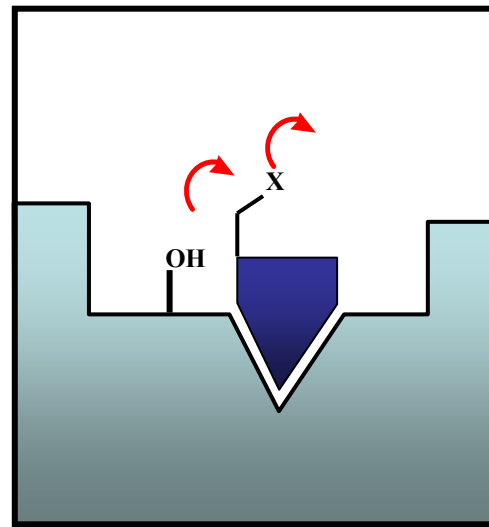
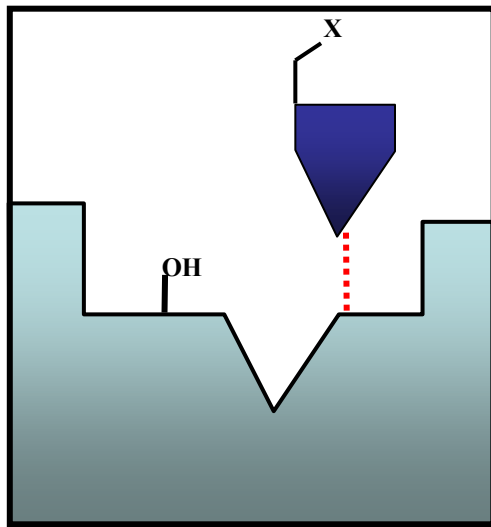
- Inibidor liga-se reversivelmente ao sítio ativo
- Ligações Intermoleculares estão envolvidas no processo de ligação
- O inibidor não sofre reação
- Inibição depende da força que o inibidor liga-se ao sítio ativo e da concentração do inibidor
- Substrato é impedido de entrar no sítio ligante (sítio encontra-se preenchido com o inibidor)
- Aumento da concentração do substrato reverte a inibição
- Inibidor geralmente possui estrutura similar a do substrato, produto ou cofator

Inibidores Reversíveis

Exemplos

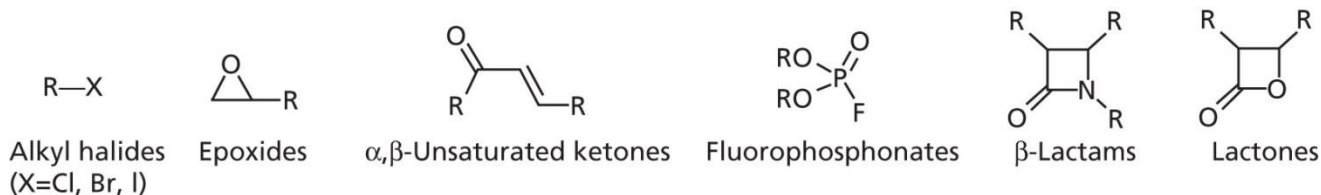
- ◆ Inibidores de ACE
- ◆ Diuréticos
- ◆ Estatinas
- ◆ Sulfonamides
- ◆ Inibidores de protease
- ◆ Antidepressivos
- ◆ Inibidores de quinases

Inibidores Irreversíveis



- Inibidor liga-se irreversivelmente ao sítio ativo
- Ligação covalente é formada entre o fármaco e a enzima
- Substrato é impedido de entrar no sítio ativo
- Aumento da concentração do substrato não reverte a inibição
- inibidor geralmente apresenta estrutura semelhante ao do substrato

Inibição irreversível



Grupos eletrofílicos geralmente utilizados em inibidores irreversíveis

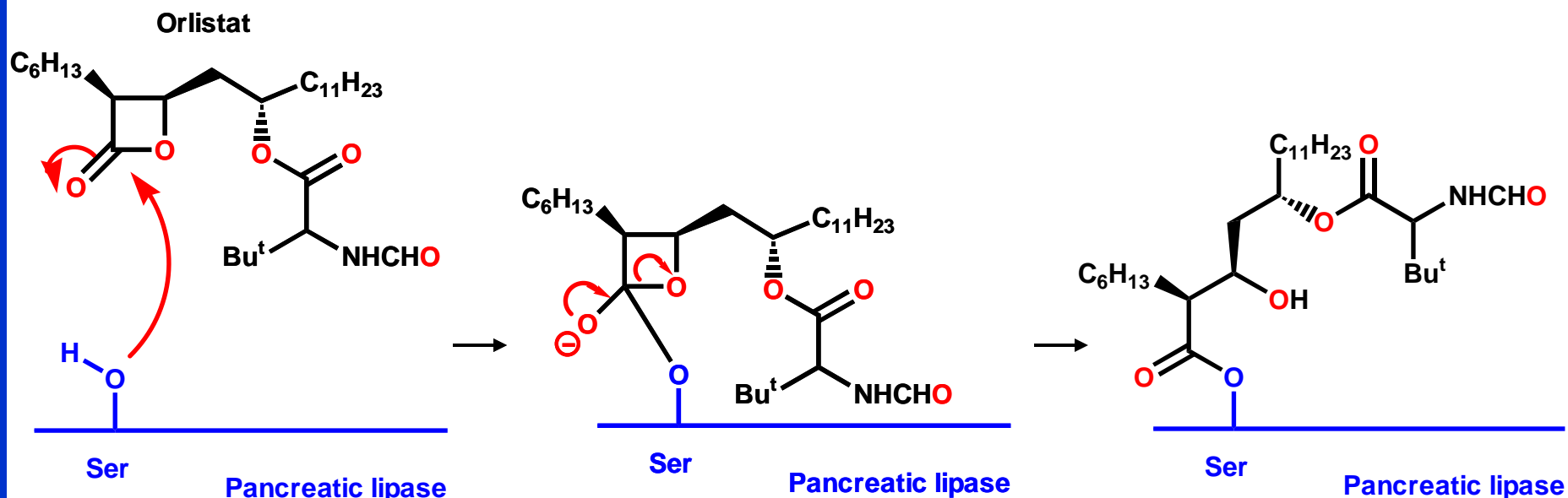
Inibidores Irreversíveis

Exemplos

- ◆ Gases nervosos
- ◆ Penicilinas
- ◆ Cefalosporinas
- ◆ Dissulfuram (alcoolismo)
- ◆ Inibidores da bomba protônica
- ◆ Orlistate (obesidade)

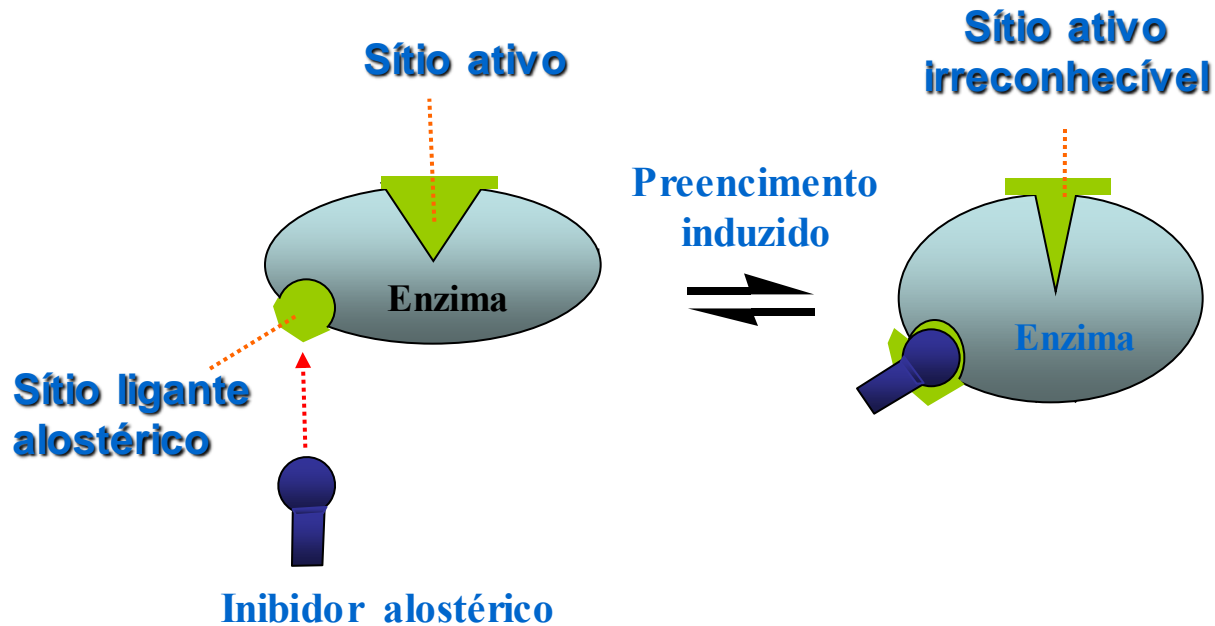
Inibidores Irreversíveis

Exemplos - orlistate



- ◆ Orlistate é um fármaco anti-obsidade que inibe lipases do pâncreas
- ◆ A enzima é bloqueada não sendo capaz de digerir gorduras no intestino
- ◆ Menor quantidade de gordura e glicerol são absorvidos pelo organismo
- ◆ Diminui a biossíntese de gorduras no corpo

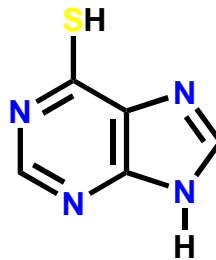
Inibidores alostéricos



- Inibidor liga-se reversivelmente ao sítio alostérico
- São formadas ligações intermoleculares
- Preenchimento induzido altera o formato da enzima
- Sítio ativo é distorcido não sendo reconhecido pelo substrato
- Aumento da concentração do substrato não reverte a inibição
- A estrutura do inibidor geralmente não é semelhante a do substrato

Inibidores alostéricos

Exemplo: 6-Mercaptopurina



- Inibe a primeira enzima da biossíntese de purinas
- Impede a biossíntese de purinas e DNA
- Utilizado no tratamento de leucemia

Inibidores de estado de transição

- Fármacos são planejados para mimetizar o estado de transição (ET) de uma reação catalisada por uma enzima.
- Inibidores de ET geralmente ligam-se mais fortemente que moléculas que mimetizem ou que sejam semelhantes aos substratos ou produtos reacionais.
- ET são altamente energéticos: estados transientes que não podem ser isolados ou sintetizados.
- Planejamento de fármacos pode ser baseado em intermediários reacionais que apresentem características mais próximas ao ET do que os substratos ou produtos.
- A estratégia é planejar uma molécula que mimetize a estereoquímica e propriedades ligantes do intermediário reacional, mas que, ao mesmo tempo, seja estável.

Inibidores de estado de transição

Exemplo: inibidores de renina

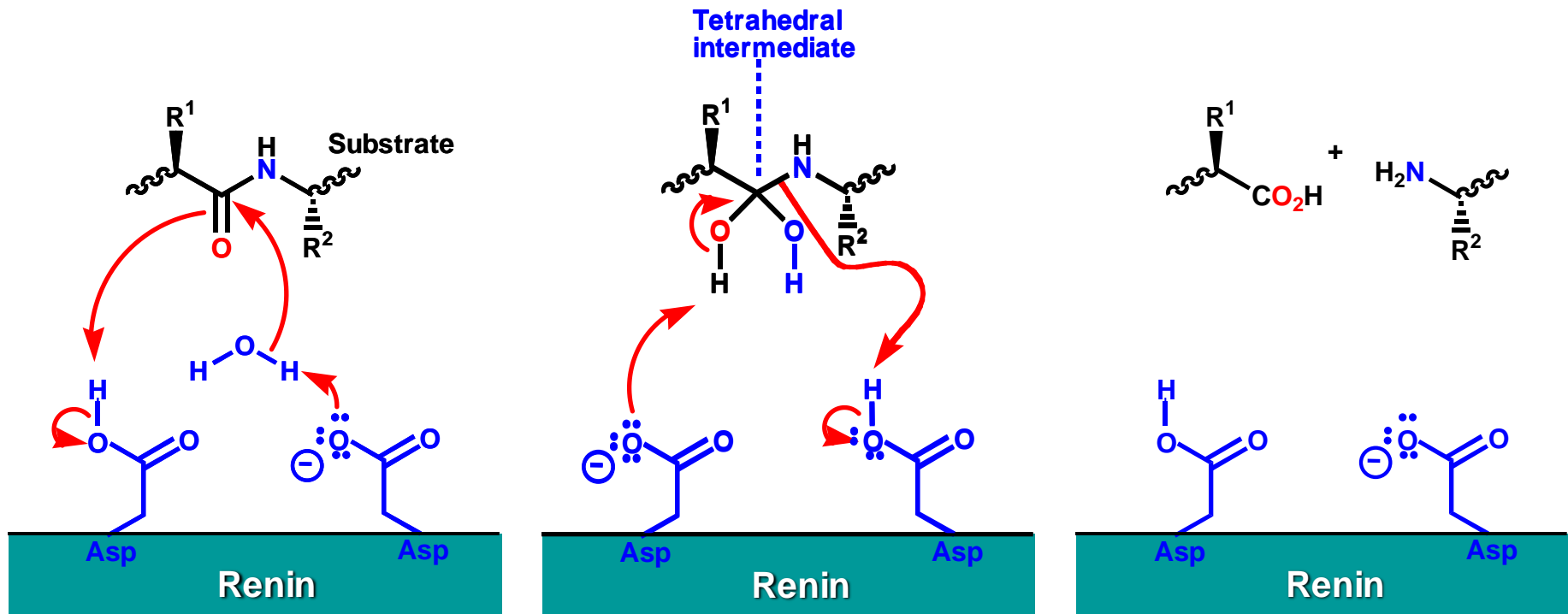


- Inibidores de renina impedem a síntese de angiotensina I e II
- Angiotensina II leva a constrição dos vasos sanguíneos elevando a pressão arterial
- Inibidores de renina agem como anti-hipertensivos, ou seja, diminuem a pressão arterial

Inibidores de estado de transição

Exemplo: inibidores de renina

Mecanismo reacional

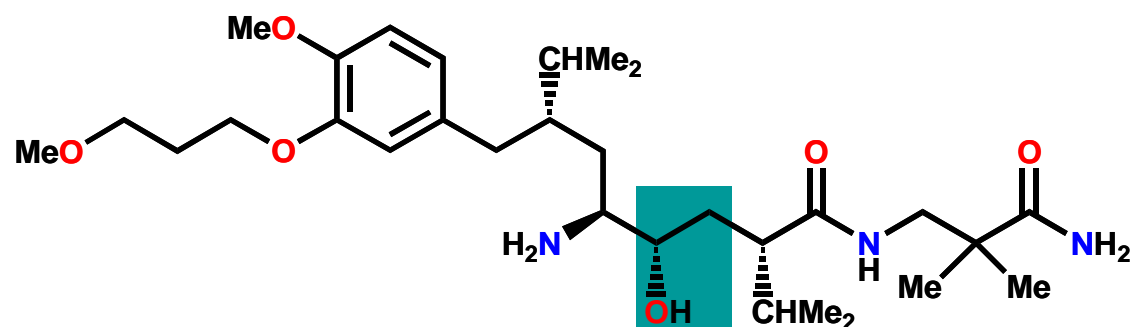


- Dois resíduos aspartil estão envolvidos na reação catalisada pela enzima
- O ET está relacionado com um intermediário tetraédrico (hidrato)

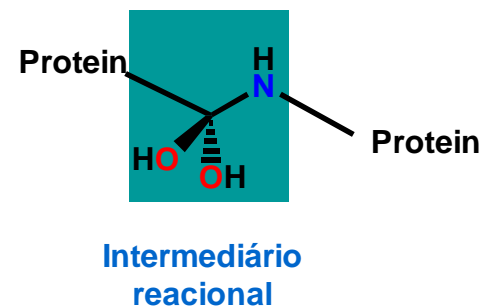
Inibidores de Estado de Transição

Exemplo: inibidores de Renina

Alisquireno (anti-hipertensivo)

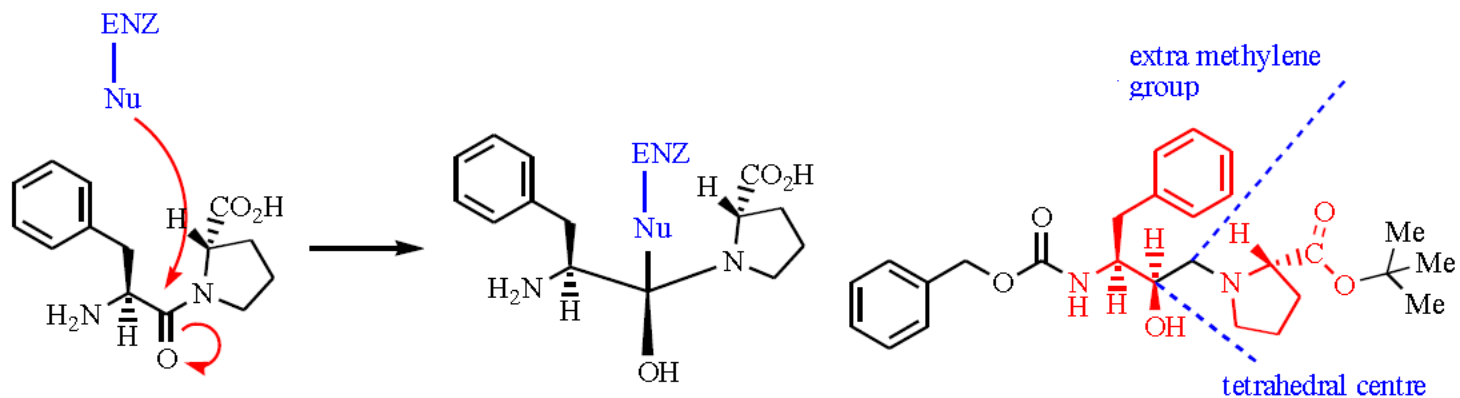
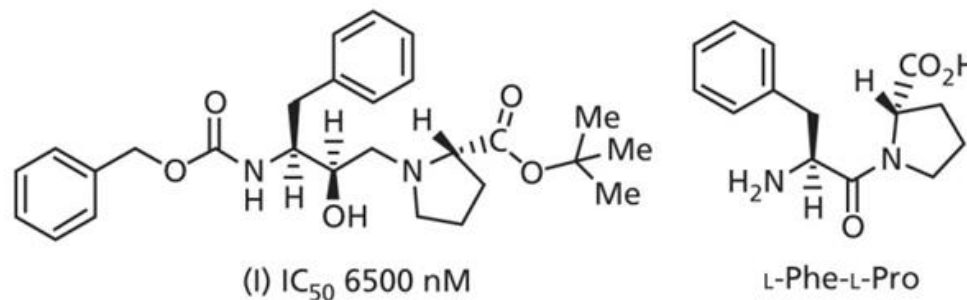


Hydroxietileno mimetiza o estado de transição



- Alisquireno possui um grupo hidroxietileno que mimetiza o ET
- Mimetiza a geometria tetraédrica do intermediário reacional
- Mimetiza um dos grupos hidroxila (grupo ligante)
- Estável – não apresenta grupos de saída

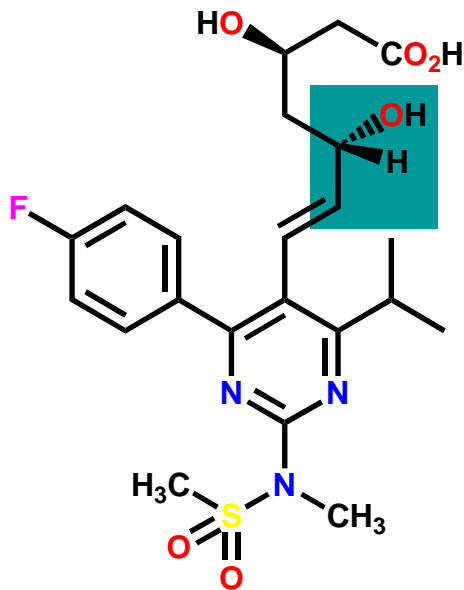
Exercício: O vírus da imunodeficiência humana contém uma protease (enzima proteolítica) que é capaz de hidrolisar o peptídeo L-Phe-L-Pro. A estrutura I foi planejada como inibidor de ET desta protéase. Qual o inibidor de ET e como a estrutura I relaciona-se com um inibidor de ET? O que significa IC_{50} 6500 nM?



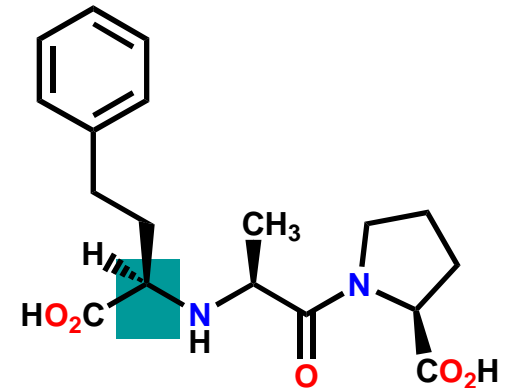
Inibidores de Estado de Transição

Exemplos

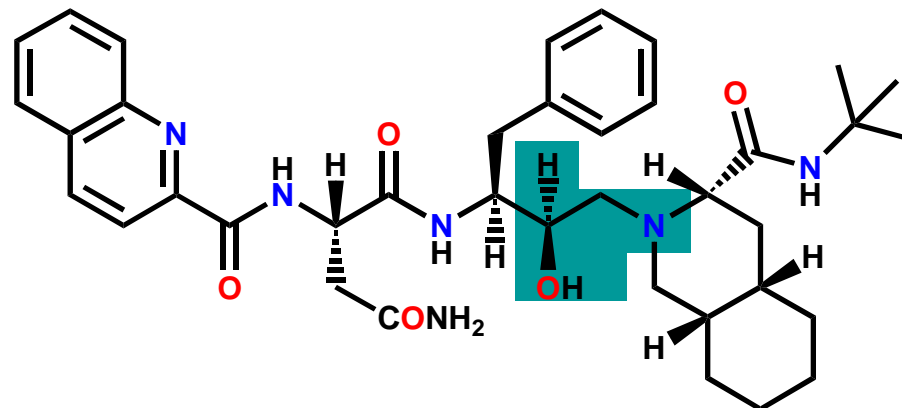
Estatinas (sivastatina, atorvastatina, lovastatina...)



ACE inibidores



Inibidores de Protéase



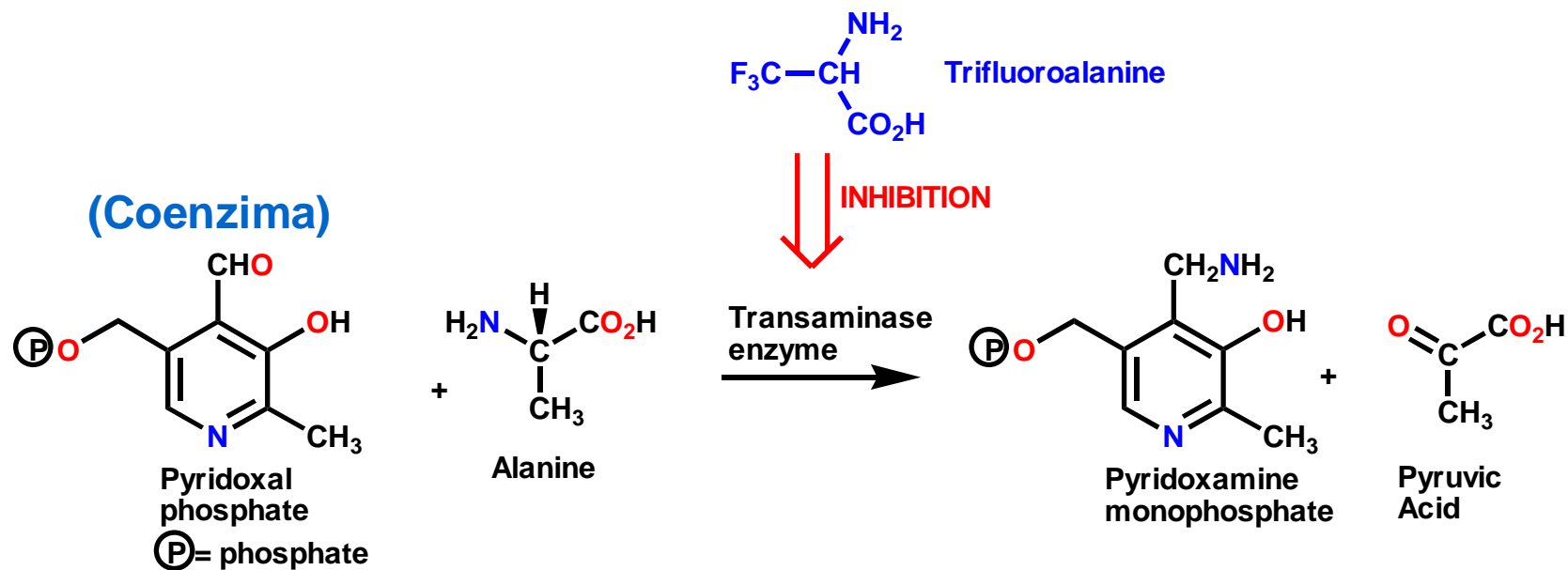
Substratos Suicidas

- Agentes que são convertidos em inibidores irreversíveis de uma reação catalisada por uma enzima
- Produto reage com a enzima alvo após ser formado

Exemplo

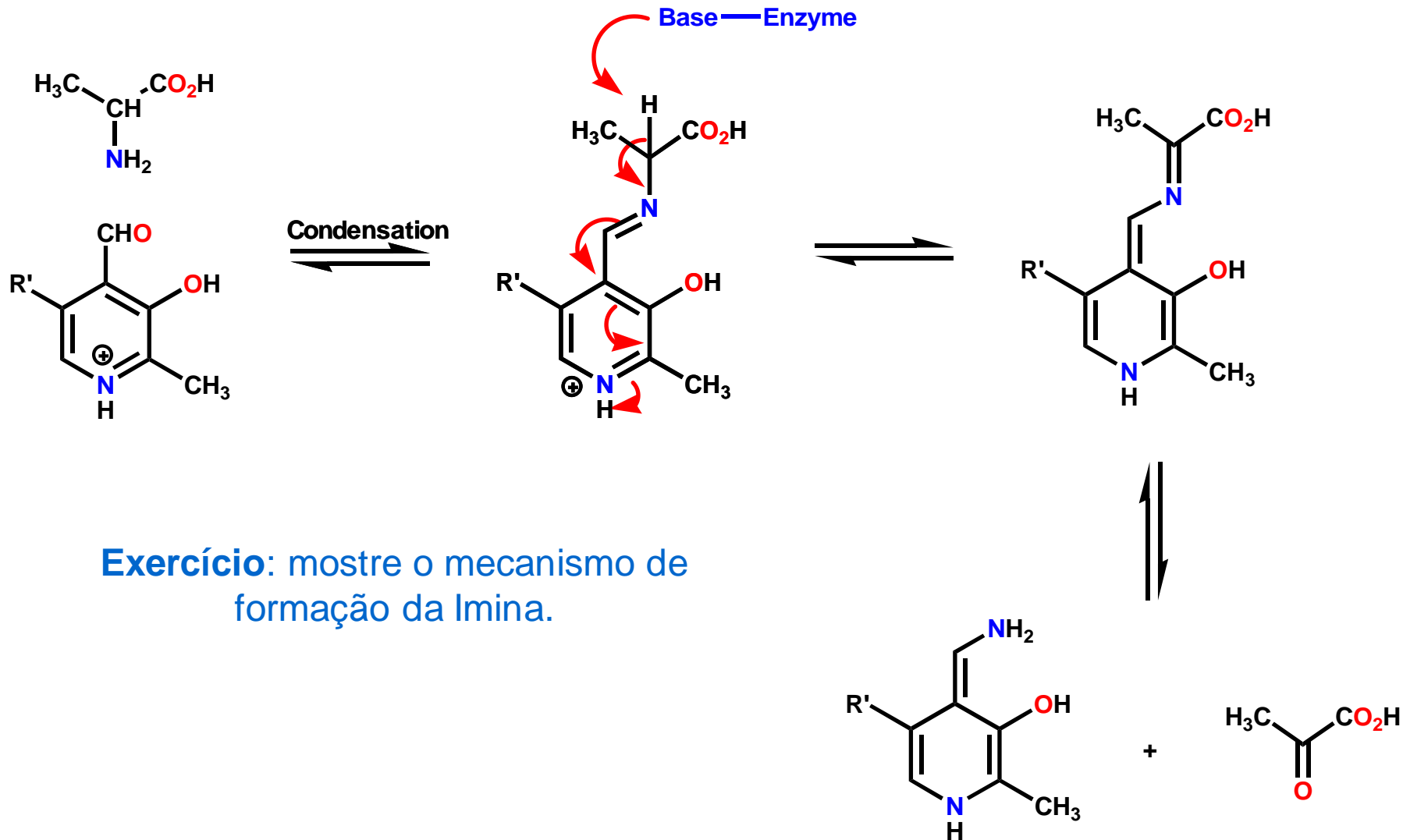
Trifluoroalanina age como substrato suicida da alanina transaminase.

Transaminases são responsáveis pela síntese de aminoácidos. Excesso indica hepatotoxicidade.



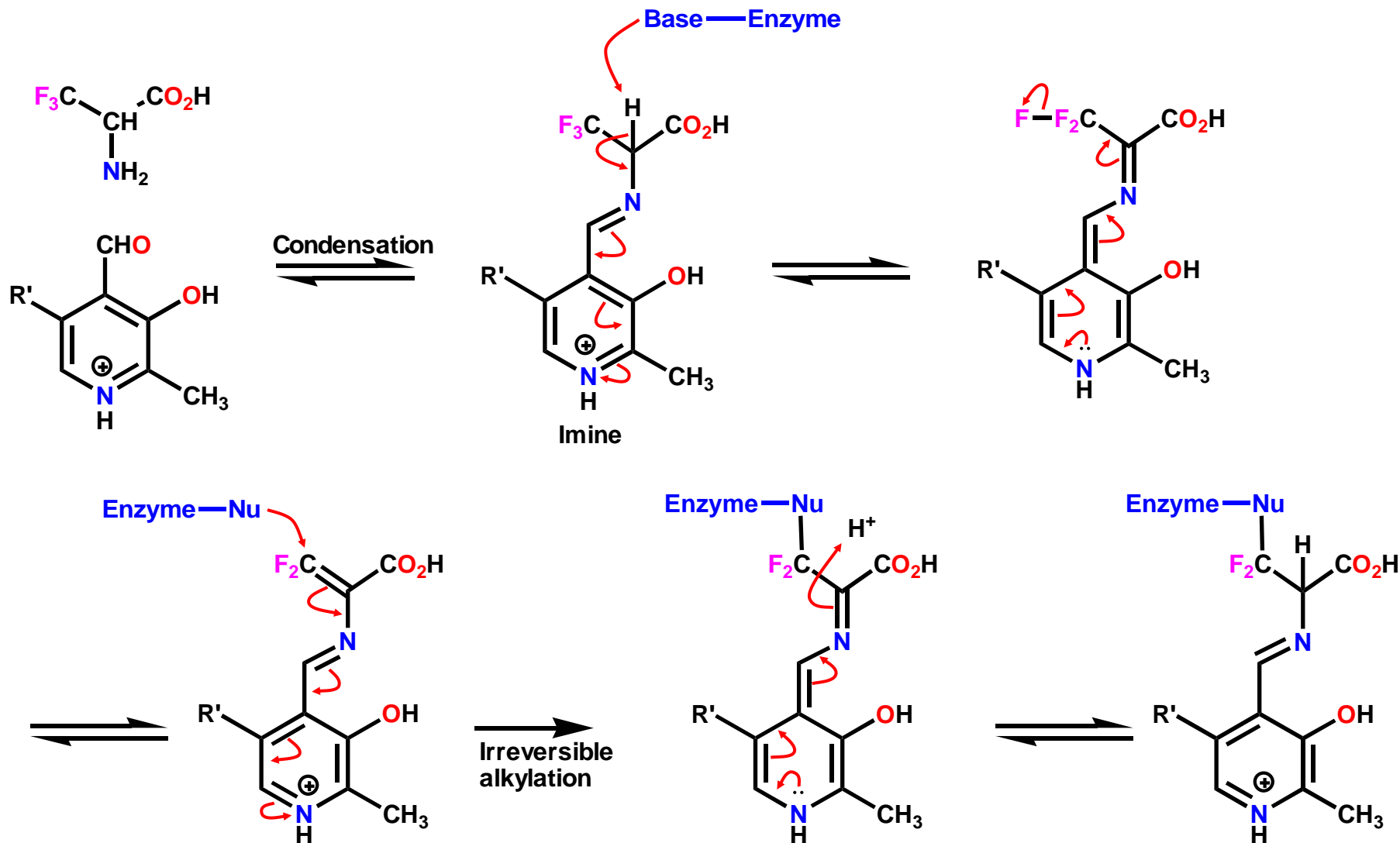
Substratos Suicidas

Mecanismo reacional - alanina transaminase



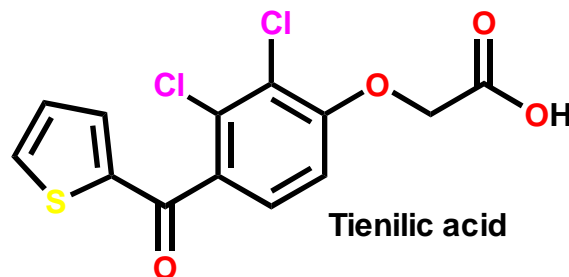
Substratos Suicidas

Mecanismo de inibição - alanine transaminase



Substratos Suicidas

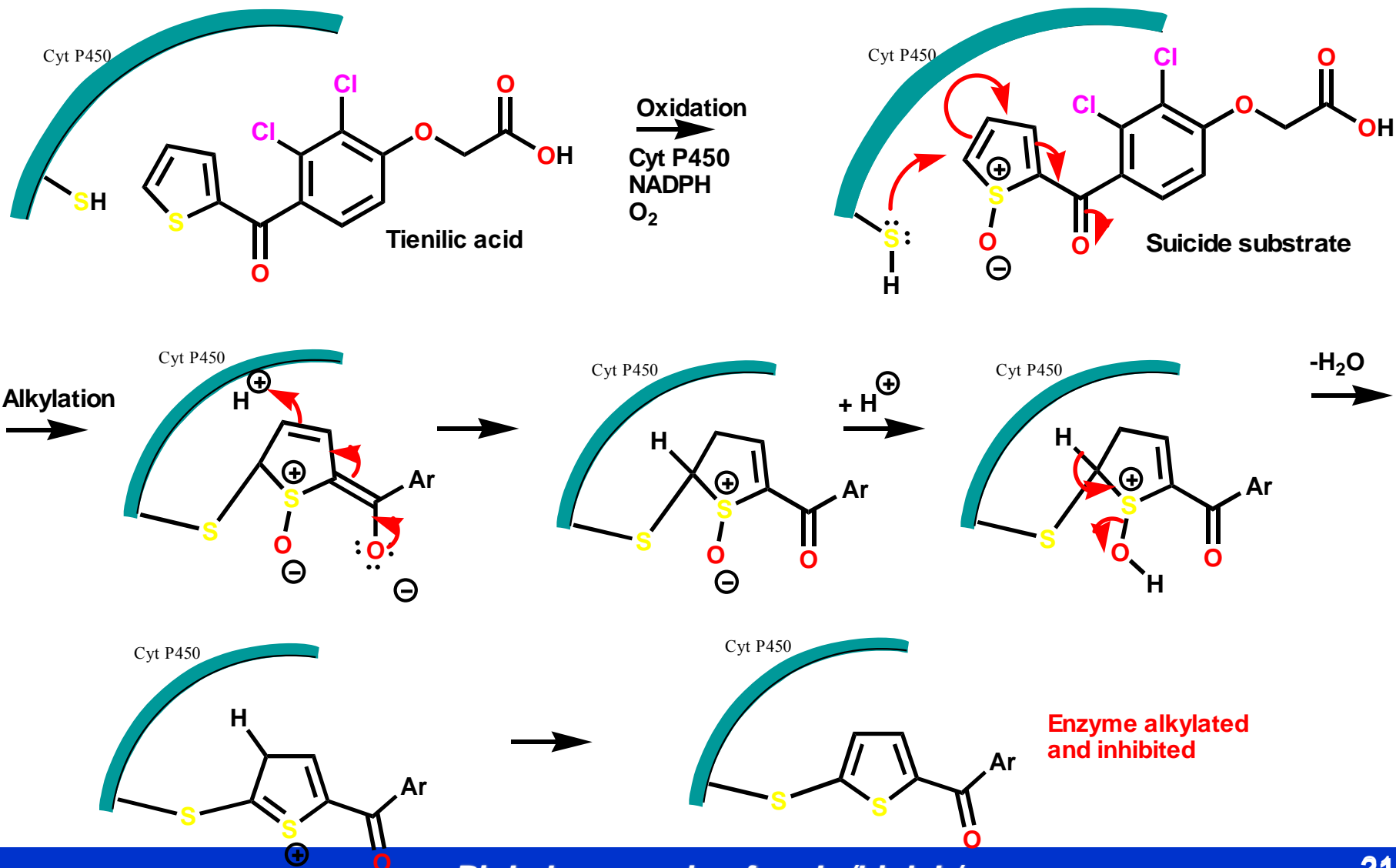
Ácido Tienílico



- Colocado no mercado como diurético
- Retirado do mercado devido a interações com enzimas do citocromo P450
- Age como substrato suicida em enzimas do citocromo P450

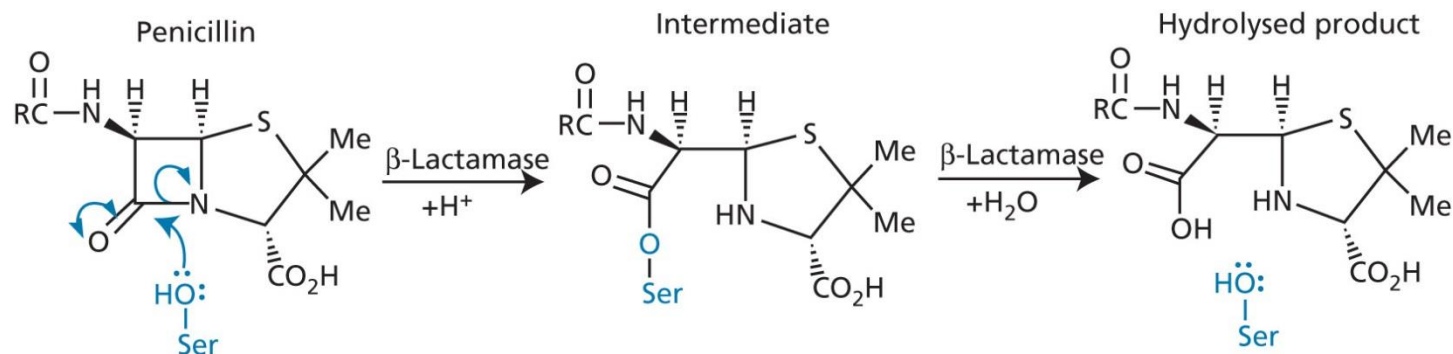
Substratos Suicidas

Ácido Tienílico



Substratos Suicidas

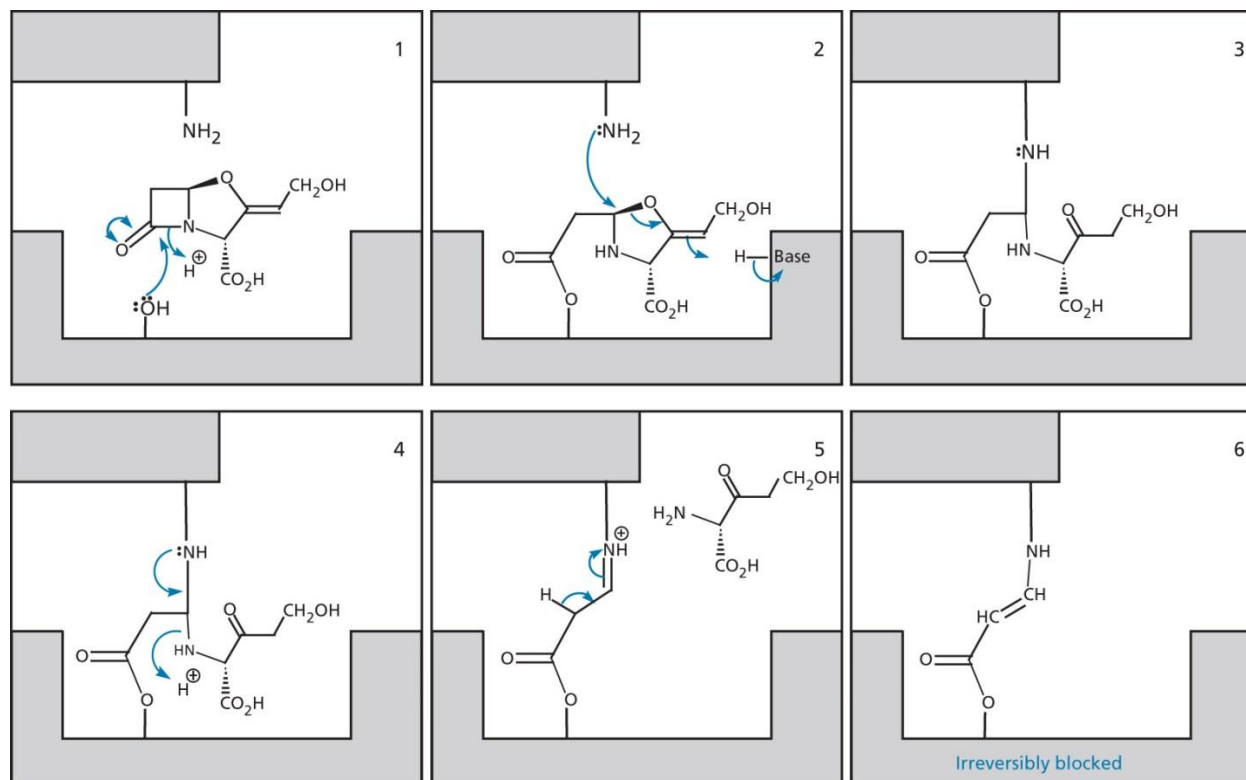
β -Lactamase é a enzima responsável por clivar antibióticos penicilínicos tornando bactérias resistentes a estes. O anel β -lactâmico é aberto por um resíduo serina.



Ácido clavulínico é um substrato suicida que é usado clinicamente de forma associativa como medicamento antibacteriano/antibiótico inibindo a enzima β -Lactamase.

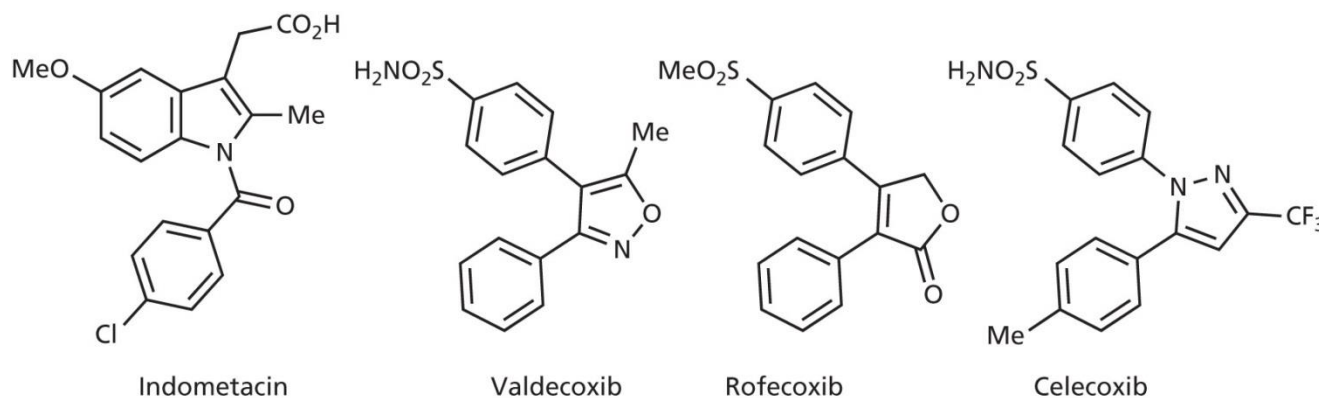
Substratos Suicidas

Ácido clavulínico é um substrato suicida que é usado clinicamente como medicamento antibacteriano. Ácido clavulínico também preenche o sítio ativo da β -lactamase e sofre o ataque do resíduo serina. A enzima acilada formada reage com um segundo grupo nucleofílico presente na enzima (provavelmente um RNH_2) fazendo com que a molécula permaneça ligada irreversivelmente à enzima.



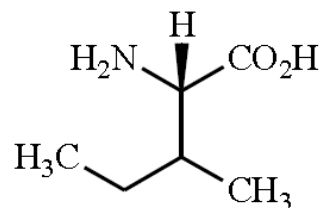
Inibidores seletivos de Isozimas

A enzima ciclooxygenase está envolvida na síntese de prostaglandinas – agentes responsáveis pela dor e inflamação em pacientes com artrite reumatóide. Ciclooxygenase possui duas isozimas: cox-1 (ativa em condições saudáveis) e cox-2 (ativada em processos inflamatórios). Fármacos específicos para cox-2 (valecoxib, rofecoxib e celecoxib) permitem que os níveis de prostaglandinas permaneçam normais evitando problemas estomacais (células parentais – secreção HCl) comuns em fármacos não específicos como a indometacina.

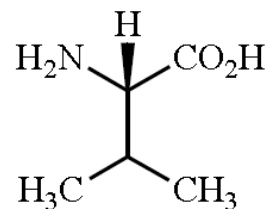


Rofecoxib (vioxx) foi aprovado em 1999 sendo prescrito como medicamento de escolha para tratamento de artrite reumatóide. Foi retirado do mercado em 2004, pois poderia aumentar o risco de derrame em pacientes que o utilizam continuamente por mais de 18 meses.

Exercício: é sabido que o aminoácido na posição 523 das ciclooxigenases faz parte do sítio ativo da enzima. Na isozima COX-1, este aminoácido é isoleucina, enquanto na COX-2, valina. Sugira como está informação poderia ser utilizada para planejar moléculas que poderiam inibir seletivamente a COX-2.



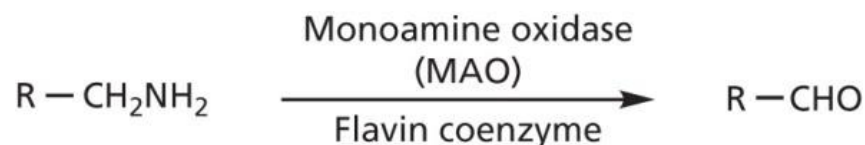
Isoleucine



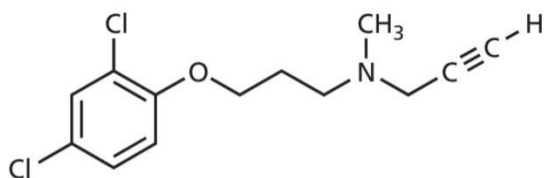
Valine

Inibidores seletivos de Isozimas

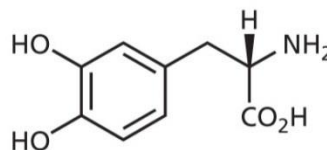
Monoamina oxidase (MAOs) são responsáveis pelo metabolismo de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina (MAO-A) e dopamina (MAO-B) e existem em diferentes quantidades nos tecidos (especificidade). No entanto, ambas enzimas catalisam a mesma reação metabólica.



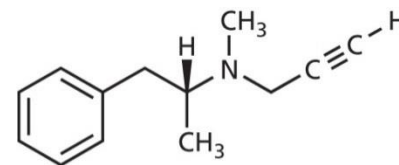
Clorgiline é utilizado como inibidor seletivo de MAO-A sendo um antidepressivo. Já selegiline é administrado com Levodopa protegendo-o do metabolismo (conversão em dopamina no sistema periférico - Mal de Parkinson). Acredita-se que ambos fármacos ajam como substratos suicidas formando ligações covalentes com as respectivas MAOs.



Clorgiline



Levodopa



Selegiline (Deprenyl)

Alvos enzimáticos úteis para medicamentos

Agentes Antibacterianos

Di-idropteroate sintetase, transpeptidase

Agentes Antivirais

HIV transcriptase reversa, HIV protease, DNA viral polimerase

Agentes Anti-inflamatórios

Ciclooxigenase

Agentes diminuidores de colesterol

HMG-CoA redutase

Antidepressivos

Monoamina oxidase

Agentes Anti-câncer

Tirosina quinase, di-idrofolato redutase, timidilate sintase, aromatase, etc

Alvos enzimáticos úteis para medicamentos

Agentes anti-hipertensivos

Renina, enzima conversora de angiotensina (ACE)

Tratamento de disfunção erétil masculina

Fosfodiesterase

Agentes anti-gota

Xantina oxidase

Agentes Anti-úlceras

Bomba protônica

Mal de Alzheimer

Colinesterases

Diuréticos

Anidrase carbônica