



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

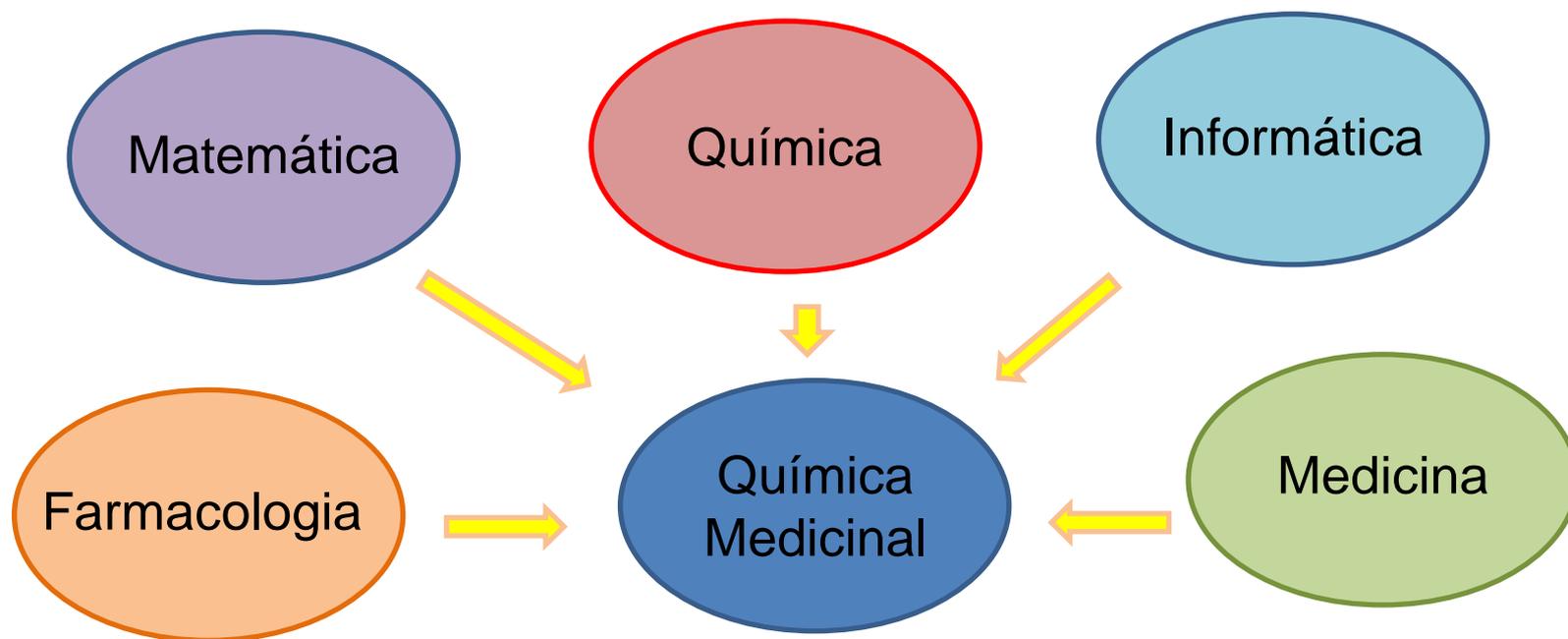
Universidade Federal de Ouro Preto
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas
Departamento de Química



Métodos de Química Computacional

Professora: Melissa Soares Caetano

Química Medicinal



**Planejamento e descoberta de novos
agentes terapêuticos**

FÁRMACO

FÁRMACO...

Anvisa:

Substância química que é o princípio ativo do medicamento



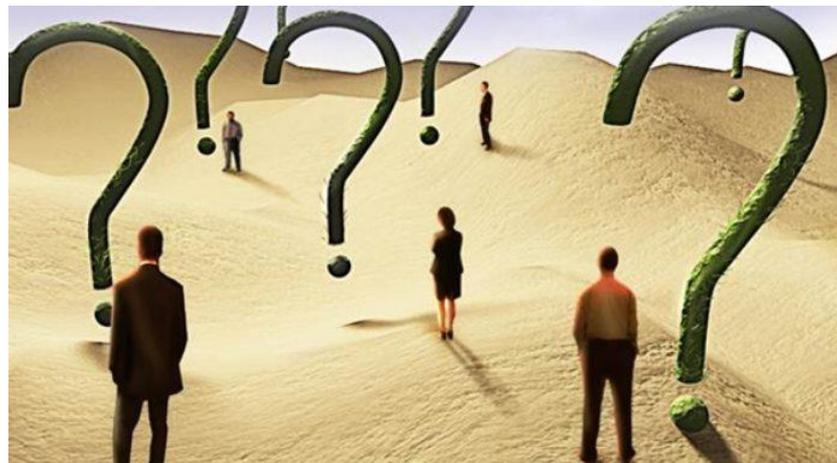
- 1) Prevenção;
- 2) Diagnóstico;
- 3) Tratamento de doenças.



MEDICAMENTO...

DESCOBERTA DO PROTÓTIPO

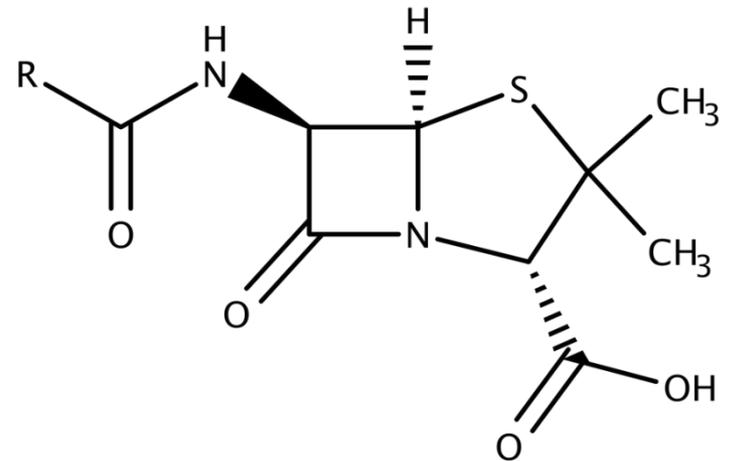
- 1) Acaso;
- 2) Ensaio randômico;
- 3) Extração de produtos naturais;
- 4) Estudo do metabolismo dos fármacos;
- 5) Modificação molecular de fármacos conhecidos
- 6) Planejamento racional de fármacos



A descoberta ao acaso: SEREPENDITY!!

Fleming → descobriu a
penicilina

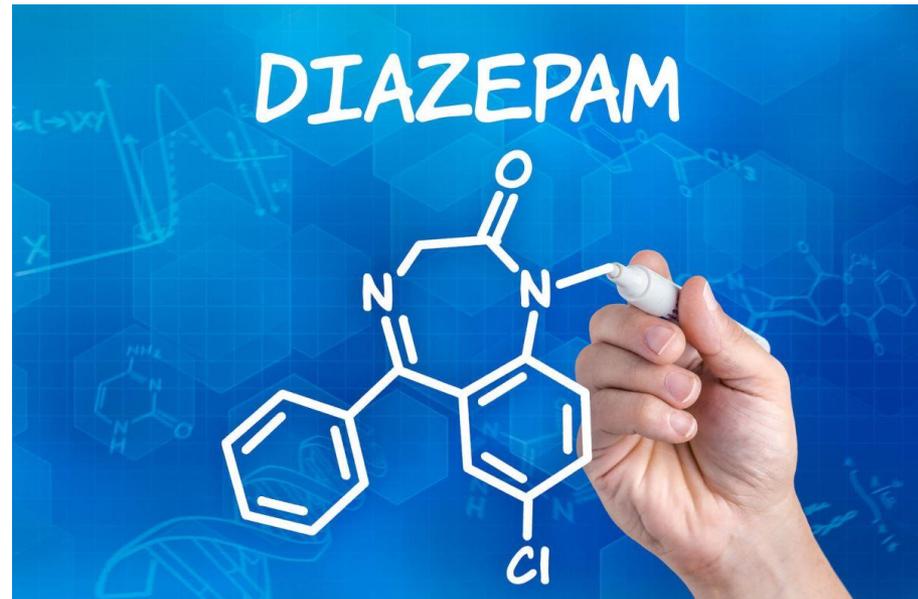
Florey e Chain → conseguiram
purificar para aplicação em
infecções



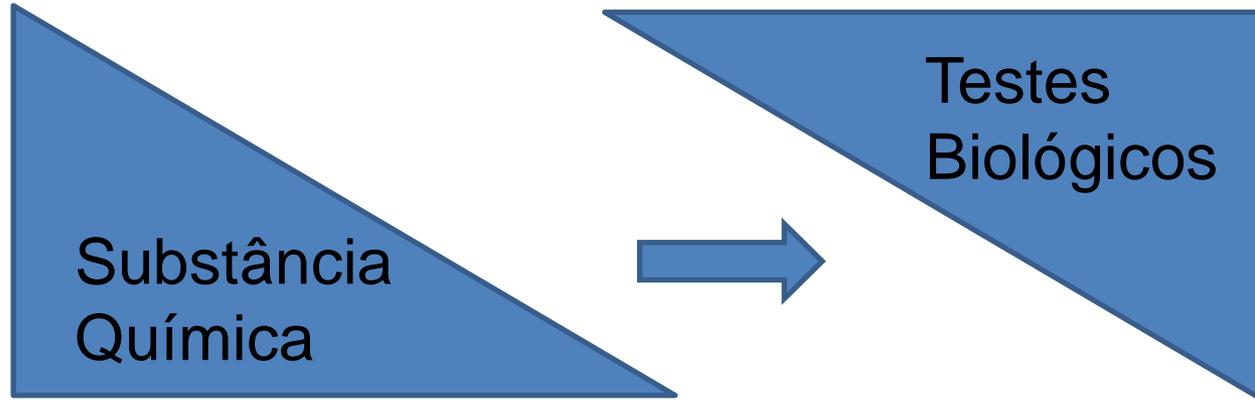
PRÊMIO NOBEL DE
FISIOLOGIA E MEDICINA

A descoberta ao acaso: SEREPENDITY!!

Leo Sternbach → síntese e descoberta de atividade biológica do clordiazepóxido

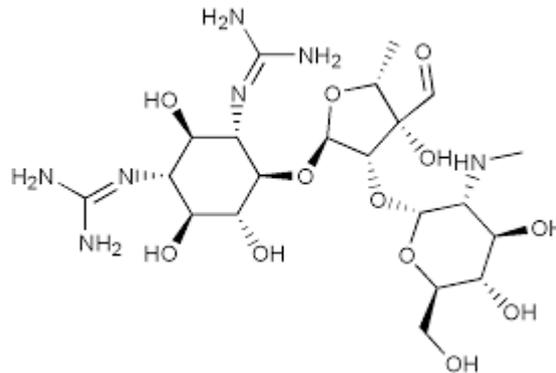


Ensaio randômico



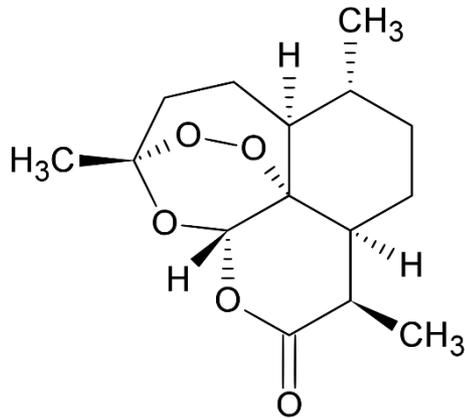
Substância promissora

Segunda guerra mundial: + 14mil compostos testados antimalária

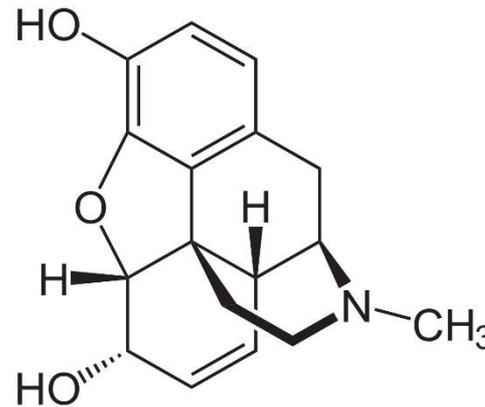


Busca por antibióticos:
+ 6mil compostos

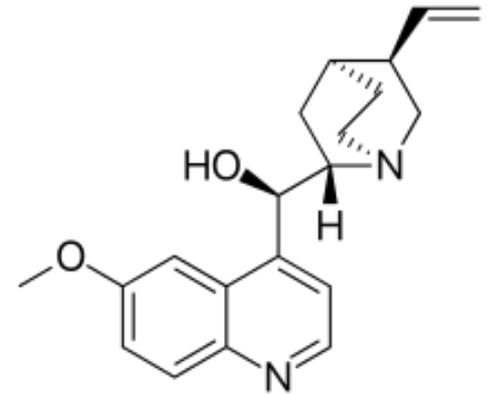
Extração de produtos naturais



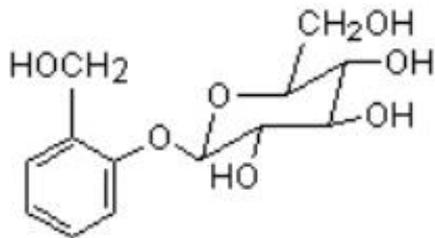
Artemisinina:
antimalárico



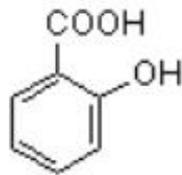
Morfina



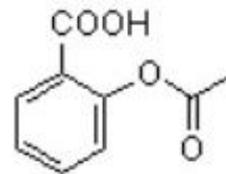
Quinina:
-Antitérmico;
-Antimalárico;
-Analgésico



1-salicilina



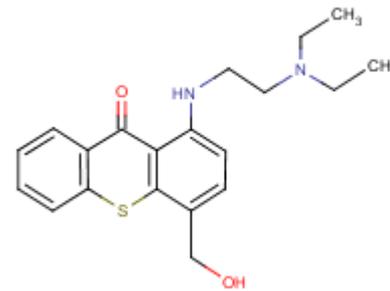
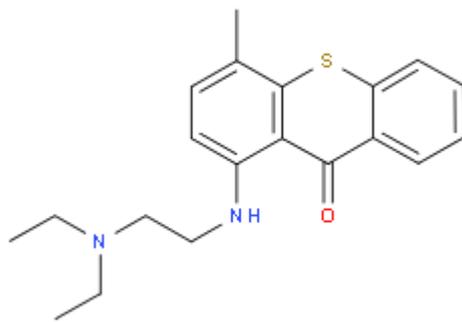
2 - ácido salicílico



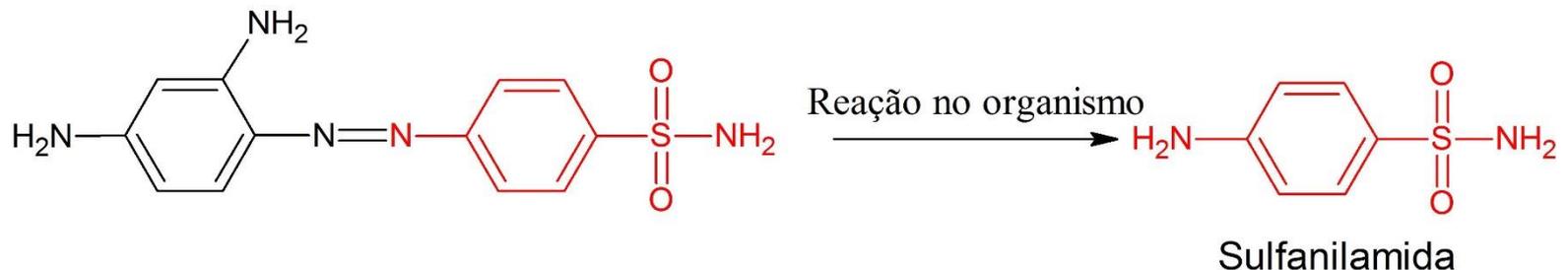
3 - ácido acetilsalicílico

Estudo do metabolismo dos fármacos

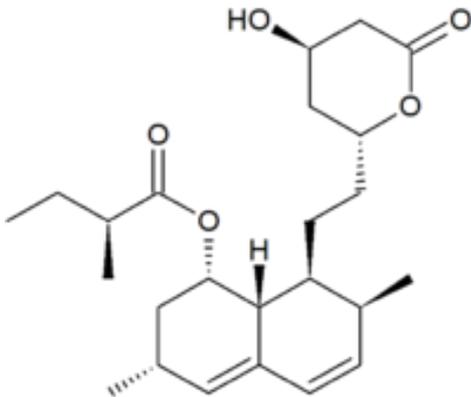
Produto de biotransformação oxidativa da **lucantona** (esquistossomose) evidenciou **hicantona** como mais potente que o fármaco original



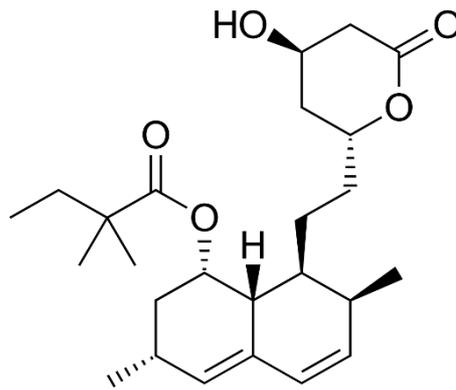
Prontosil, utilizado para combate de infecções bacterianas, metabolizado a sulfanilamida, composto responsável pela ação biológica



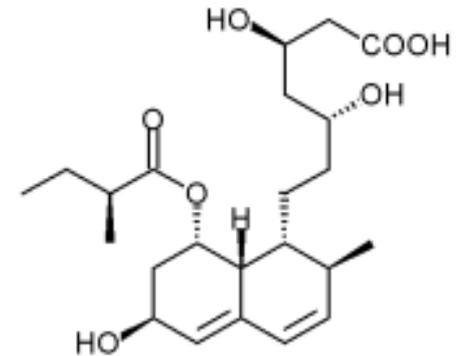
Modificação molecular de fármacos conhecidos



Lovastatina



Simvastatina



Pravastatina

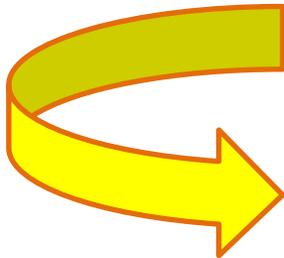
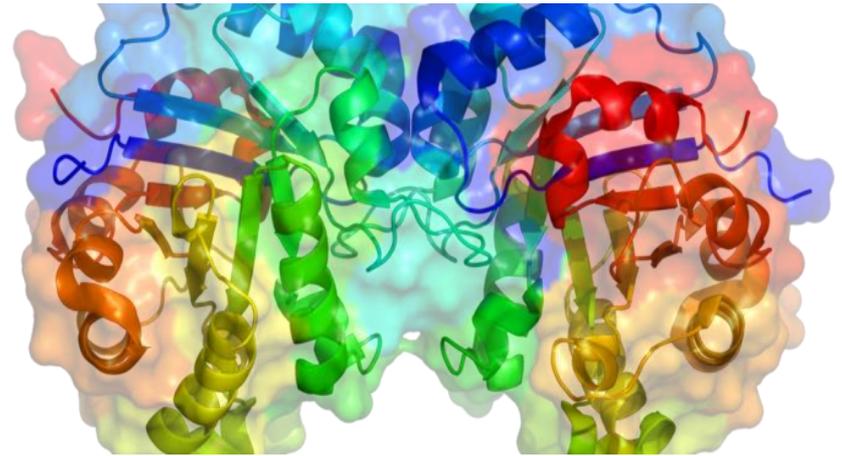
Úteis no tratamento de dislipidemia

Modificação molecular de fármacos existentes para produzir propriedades terapêuticas superiores ao fármaco de origem.

Planejamento racional de fármacos

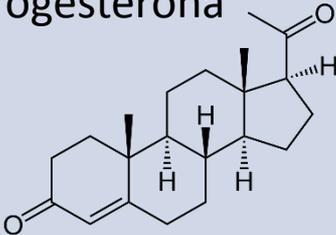
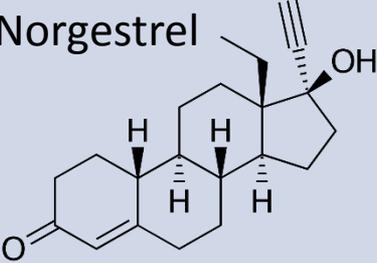
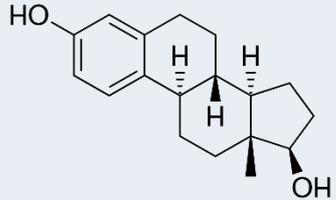
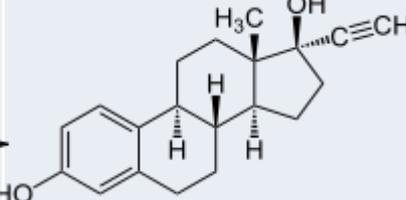
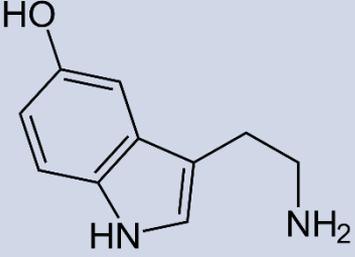
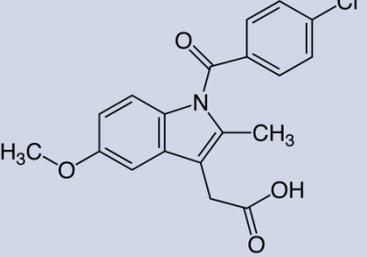
Identificação do alvo biológico

- 1) Receptores;
- 2) Enzimas;
- 3) Proteínas diversas;
- 4) Canais de íons;
- 5) DNA;
- 6) Constituintes da parede celular.



- Desequilíbrio de substâncias;
- Entrada de organismos estranhos no corpo;
- Multiplicação descontrolada de células anormais

Planejamento racional de fármacos

Substância protótipo	Fármaco	Atividade Farmacológica
<p data-bbox="336 401 600 444">Progesterona</p>  <chem data-bbox="374 419 710 654">CC(=O)C12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC4=CC(=O)CC[C@]34C</chem>	<p data-bbox="765 401 967 444">Norgestrel</p>  <chem data-bbox="774 391 1151 654">CC12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC4=CC(=O)CC[C@]34C#C</chem>	<p data-bbox="1193 515 1470 558">Contraceptivo</p>
<p data-bbox="336 704 504 746">Estradiol</p>  <chem data-bbox="374 782 710 982">O[C@@]12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC4=CC(=O)CC[C@]34C</chem>	<p data-bbox="765 704 1025 746">Etinilestradiol</p>  <chem data-bbox="745 782 1151 982">CC#CC[C@@]12CC[C@@H]3[C@@H]([C@@H]1CC[C@@H]2O)CCC4=CC(=O)CC[C@]34C</chem>	<p data-bbox="1193 818 1470 861">Contraceptivo</p>
<p data-bbox="336 1012 542 1055">Serotonina</p>  <chem data-bbox="355 1068 710 1325">NCCc1c[nH]c2ccc(O)cc12</chem>	<p data-bbox="765 1012 1025 1055">Indometacina</p>  <chem data-bbox="784 1068 1151 1325">CC(=O)c1ccc(Cl)cc1C2=C(C)C(=CN2C3=CC=C(OC)C=C3)CC(=O)O</chem>	<p data-bbox="1193 1183 1528 1226">Anti-inflamatório</p>

Otimização da substância protótipo

Crum-Brown e Fraser (1868) : a ação fisiológica de uma molécula é função de sua constituição química

FÁRMACO...

```
graph TD; A[FÁRMACO...] --> B[Estruturalmente específico]; A --> C[Estruturalmente inespecífico];
```

Estruturalmente específico

Análogos estruturais apresentam a mesma atividade farmacológica com potencia diferente

Susceptíveis mínimas variações estrutura química = **Grupos fármacofóricos**

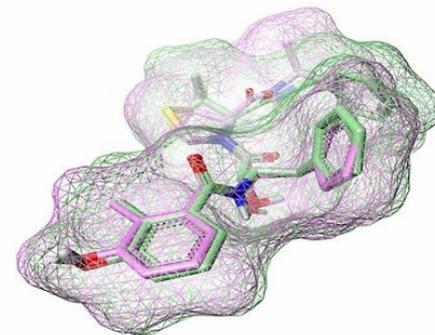
Estruturalmente inespecífico

Diferentes classes químicas podem apresentar efeito similar

Propriedades físico-químicas = atividade biológica

Ex: Anestésicos inalatórios

Identificação do grupamento farmacofórico

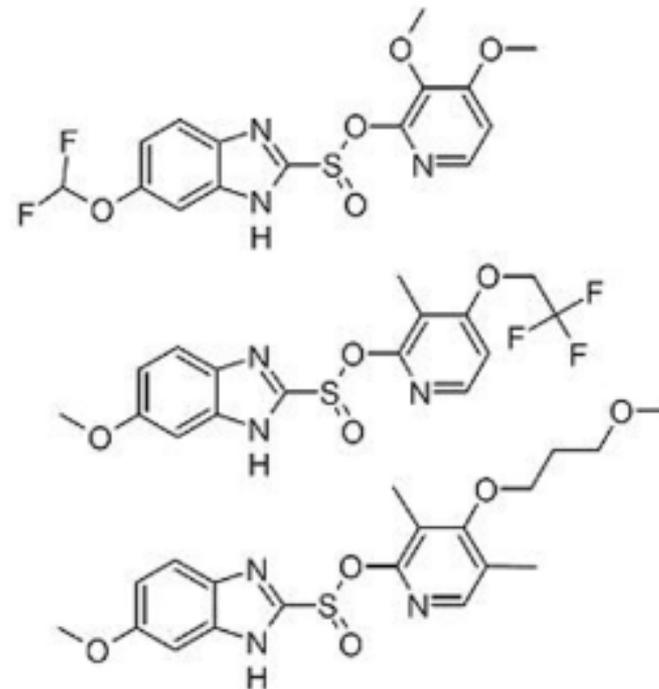


Procedimentos sintéticos:

- Espectrométricos
- Cristalográficos

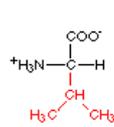
Procedimentos computacionais

Protótipo é manipulado experimental e teoricamente mediante inserção/ retirada de partes da molécula, cada passo acompanhado pelos ensaios biológicos

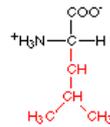


Interação fármaco-receptor

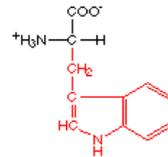
Os vinte aminoácidos que compõe as proteínas



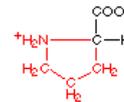
Valina
(Val)



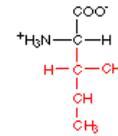
Leucina
(Leu)



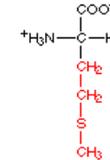
Triptofano
(Trp)



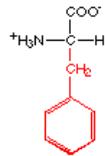
Prolina
(Pro)



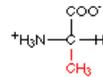
Isoleucina
(Ile)



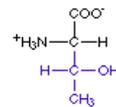
Metionina
(Met)



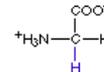
Fenilalanina
(Fen)



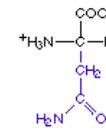
Alanina
(Ala)



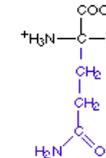
Treonina
(Tre)



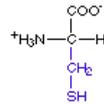
Glicina
(Gli)



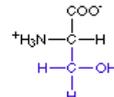
Asparagina
(Asn)



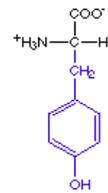
Glutamina
(Gln)



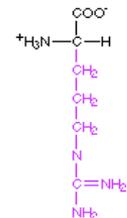
Cisteína
(Cis)



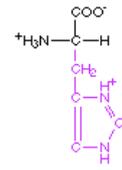
Serina
(Ser)



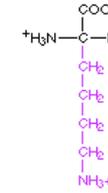
Tirosina
(Tir)



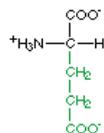
Arginina
(Arg)



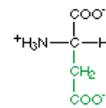
Histidina
(His)



Lisina
(Lis)



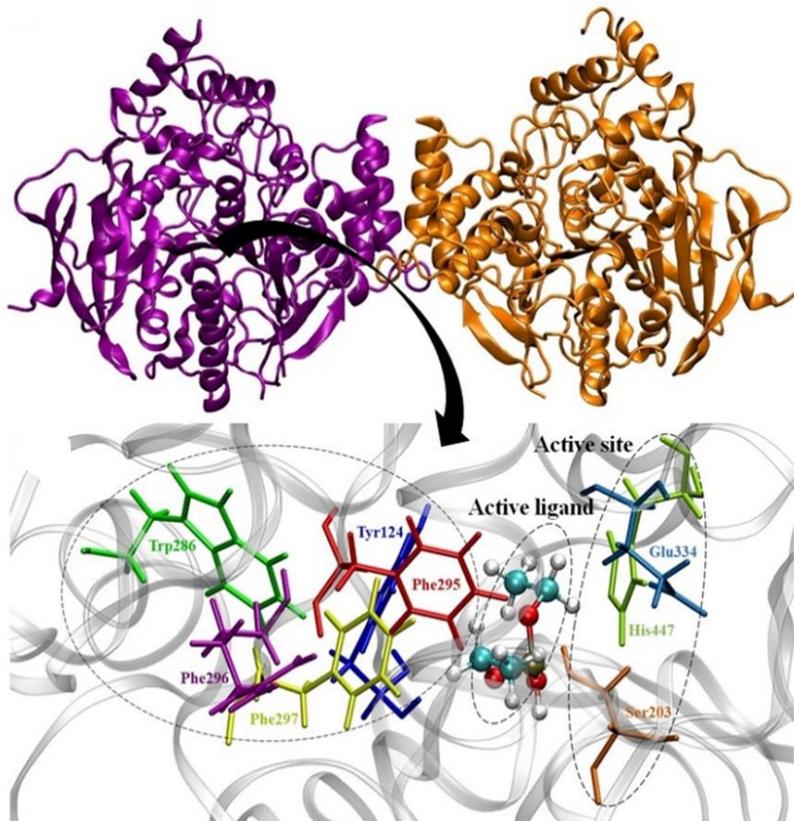
Ácido glutâmico
(Glu)



Ácido aspártico
(Asp)

	cadeia lateral apolar
	cadeia lateral polar não-carregada
	cadeia lateral com grupo positivo (básico)
	cadeia lateral com grupo negativo (ácido)

Interação fármaco-receptor



Interações do complexo fármaco-receptor = formação de estrutura das proteínas

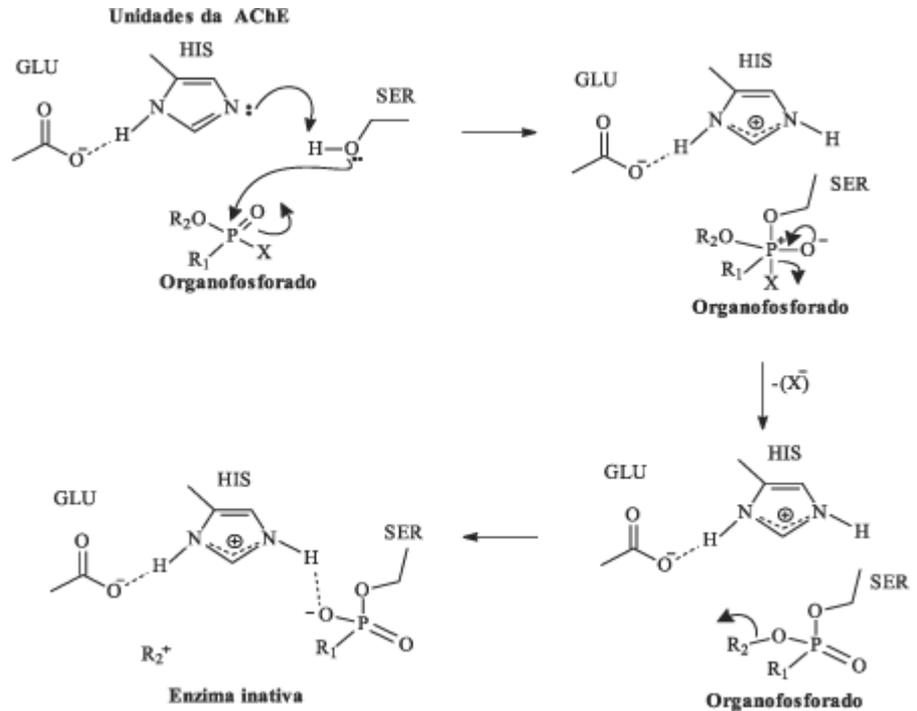


- 1) **Ligação covalente;**
- 2) **Interação iônica;**
- 3) **Interação íon dipolo;**
- 4) **Interação dipolo-dipolo;**
- 5) **Ligação de hidrogênio;**
- 6) **Interação de van der Waals;**
- 7) **Interação hidrofóbica**

Interação fármaco-receptor

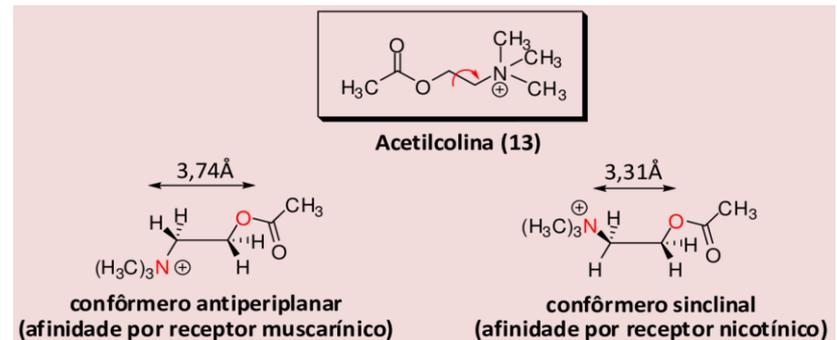
1) Ligação covalente (40 a 100kcal/mol)

Ligações fortes = irreversíveis
fármaco-receptor



2) Interação iônica (5 a 10kcal/mol)

Interações eletrostáticas
dependentes da distância
entre os íons de cargas
opostas



Interação fármaco-receptor

3) Interação íon-dipolo (3 a 7kcal/mol)

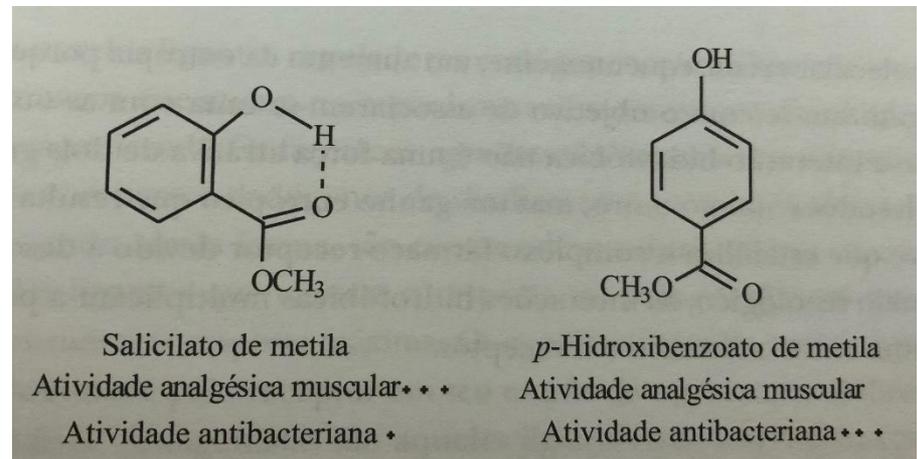
Momento dipolo permanente nos aminoácidos polares + íons existentes em fármacos

4) Interação dipolo-dipolo (1 a 5kcal/mol)

Interações intermoleculares onde a distância entre ligante e biomacromolécula é importante

5) Ligação de hidrogênio (1 a 7kcal/mol)

Interações formadas entre um hidrogênio de um grupo X-H (dipolo) e outro átomo eletronegativo Y



Interação fármaco-receptor

6) Interação de van der waals (0,5 kcal/mol)

Quando átomos de diferentes moléculas aproximam-se entre si, o momento de dipolo temporário de uma das moléculas induz a formação de um momento de dipolo oposto na outra.

Interações fracas mas papel importante por induzir mudanças conformacionais no receptor

7) Interação hidrofóbica (1 kcal/mol)

Quando dois grupos hidrofóbicos solvatados se aproximam, provoca uma ruptura na organização molecular e, conseqüentemente, aumento da entropia.

Não é uma força atrativa, mas ganho entrópico que resulta na diminuição da energia livre que estabiliza complexo fármaco-receptor.

Interação fármaco-receptor

Atividade biológica do fármaco



Afinidade de um fármaco pelo receptor no equilíbrio

Fármaco + Receptor \rightleftharpoons Complexo fármaco-receptor

$$K_D = \frac{[\text{Complexo Fármaco} - \text{Receptor}]}{[\text{Fármaco}][\text{Receptor}]}$$

$$\Delta G = -RT \ln K$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Planejamento racional de fármacos

