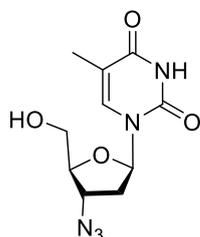


## Química Medicinal de Nucleósidos e Nucleótidos

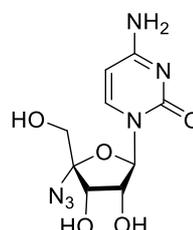
### Exame de 1ª Época

16.01.2017, 13:00-16:00

1. Explique porque é mais difícil desenvolver agentes anticancerígenos que exibam ação selectiva para as células malignas relativamente às normais do que desenvolver agentes antivirais selectivos para células infectadas.
2. Explique qual o papel biológico das cinases dependentes de ciclina e porque estas enzimas são alvos terapêuticos para o cancro.
3. A gemcitabina é um agente anticancerígeno cujos mecanismos de ação conhecidos são a incorporação na cadeia de ADN e a inibição da ribonucleótido reductase (RNR). Relativamente à RNR, refira qual a sua função e explique como a sua inibição conduz a um efeito citotóxico.
4. 3'-Azidotimidina (AZT) e 4'-azidocitidina são potentes agentes antivirais que actuam por incorporação na cadeia de ácido nucleico. O primeiro é usado clinicamente contra o vírus da imunodeficiência humana (*HIV*, retrovírus) e o segundo exibe actividade potente contra o vírus da hepatite C (*HCV*, vírus de RNA). Responda às seguintes questões:



**3'-Azidotimidina**

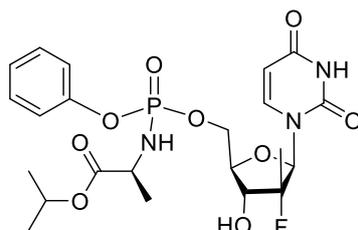


**4'-Azidocitidina**

- 4.1. Quais são os metabolitos activos e quais as enzimas intracelulares que levam à sua formação ?
- 4.2. De que tipos de enzimas são esses metabolitos substratos ?

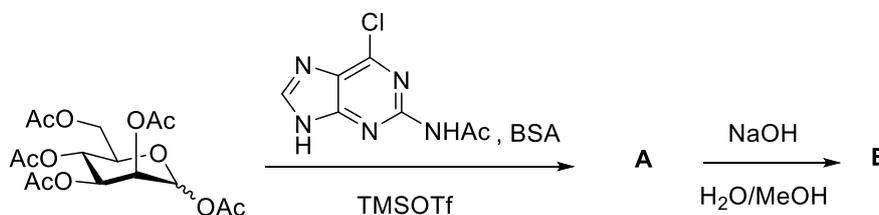
4.3. Uma vez incorporados na cadeia do respectivo ácido nucleico, qual o metabolito mais susceptível de parar a elongação da cadeia e porquê ?

5. O sofosbuvir é um pronucleótido com actividade potente contra o *HCV*. Quais as vantagens de se usarem pronucleótidos como agentes terapêuticos relativamente a análogos de nucleósidos/nucleótidos convencionais? Dê exemplos de grupos de compostos que se incluam nesta classe de análogos de nucleótidos.



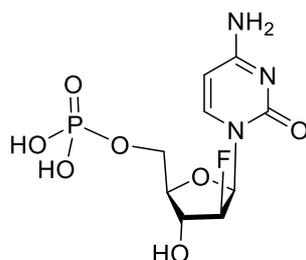
**Sofosbuvir**

6. Represente as estruturas **A** e **B** da via sintética que se segue.

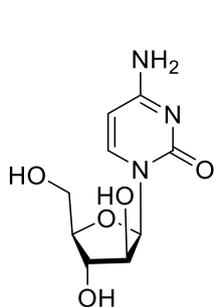


Responda **apenas** a uma das questões que se seguem (7 ou 8).

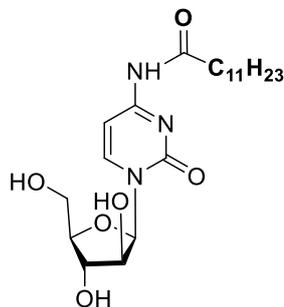
7. Proponha uma via de síntese para a seguinte estrutura a partir de citidina:



8. O composto **C**, derivado da citarabina, foi planejado e sintetizado de modo a diminuir a resistência de células leucêmicas face à citarabina. Com base na sua estrutura, que mecanismos de resistência poderão ser superados pela molécula **C** ?



**Citarabina**



**C**

9. Explique em poucas palavras o que é o *docking* molecular, quais são as suas aplicações e porque é que pode ser usado no contexto de desenho de fármacos. Discuta as suas vantagens e desvantagens.

10. As plantas são uma importante fonte de compostos bioativos com interesse medicinal. Refira alguns métodos de extração de constituintes vegetais.