

PgPN SB

Pós Graduação em Produtos Naturais
e Sintéticos Bioativos

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROCESSO SELETIVO 2017 – MESTRADO

João Pessoa, 21 de outubro de 2016.

GABARITO

**GABARITO – FARMACOLOGIA****1. Utilizando-se dos conceitos sobre comunicação celular, complete as afirmativas abaixo: (1,0)**

- a) No músculo esquelético, a ACETILCOLINA se liga aos receptores de membrana, denominados NICOTÍNICOS MUSCULARES, que são canais catiônicos, permitindo, principalmente, a entrada de íons SÓDIO na célula muscular, despolarizando-a.
- b) A sinalização intracelular da insulina começa com a sua ligação a um receptor de membrana com atividade TIROSINA CINASE. Uma vez ativado, o receptor de insulina ATIVA (FOSFORILA) a fosfatidilinositol 3-cinase (PI 3-cinase) que causa um sinal para a translocação para a membrana das vesículas contendo o TRANSPORTADORES DE GLICOSE (GLUT-4).
- c) Os receptores ACOPLADOS À PROTEÍNA G (METABOTRÓPICOS) podem ser ativados por hormônios ou neurotransmissores. Uma vez ativada, as subunidades da PROTEÍNA G podem ativar ou inibir enzimas que geram segundos mensageiros, como, por exemplo, a ativação da CICLASE DE ADENILIL gera o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP).
- d) O óxido nítrico promove vasodilatação arterial através do aumento da produção de MONOFOSFATO CÍCLICO DE GUANOSINA (cGMP) via ativação da enzima CICLASE DE GUANILIL e ativação da proteína cinase G, com consequente DIMINUIÇÃO DOS NÍVEIS DE CÁLCIO (+ CANAIS DE POTÁSSIO, - CANAIS DE CÁLCIO, +SERCA, + PMCA, +NCX, - IP₃R) e inibição da MLCK → relaxamento.
- e) A enzima amplificadora FOSFOLIPASE C β1 gera dois segundos mensageiros, o 1,4,5 trisfosfato de inositol (IP₃) e o diacilglicerol (DAG). O IP₃ causa MOBILIZAÇÃO DE CÁLCIO DO RS e o DAG ativa a PROTEÍNA CINASE C (PKC), muitas vezes juntamente com o cálcio liberado destas reservas intracelulares.

2. A alternativa que apresenta a sequência de exemplos correspondentes às descrições abaixo é:

- I) passagem de uma substância através da membrana plasmática sem necessidade de proteínas transportadoras;
- II) passagem de água através de uma membrana semipermeável em direção à maior concentração de soluto;
- III) proteína que facilita a difusão de certas substâncias através da membrana;
- IV) passagem de substâncias através da membrana plasmática com o auxílio de proteínas transportadoras sem gasto de ATP.
- a. difusão simples, pinocitose, permease, difusão facilitada;
- b. difusão simples, osmose, permease, difusão facilitada;
- c. difusão facilitada, osmose, permease, difusão simples;
- d. difusão facilitada, permease, osmose, difusão simples;
- e. difusão simples, permease, osmose, difusão facilitada.

3. O **gradiente eletroquímico** ($\Delta\mu$, também chamado **diferença de potencial eletroquímico**) é usado para quantificar a força motriz que atua sobre a molécula, fazendo com que se mova através da membrana. Já o valor de V_m (potencial de membrana) calculado pela Equação de Nernst representa a condição de equilíbrio, sendo chamado de potencial de equilíbrio de Nernst. Com base nos valores da tabela abaixo, e sabendo-se que uma célula fictícia apresenta a diferença de potencial elétrico (potencial de membrana) através da membrana de **+60 mV**, e que pela Equação de Nernst o $V_{eq} = -RT/ZF \cdot \ln(C_i/C_e)$, onde $R = 8,3 \text{ J/mol}$; $T = 310 \text{ K}$ e $F = 96500 \text{ C/mol}$,



RESPONDA:

ÍON	Ce (mM)	Ci (mM)	Vm (mV)	$\Delta\mu$ (J/mol)
Na ⁺	140	15	+60,0	+43
K ⁺	4	155	-97,6	+15.200
Ca ²⁺	1,5	10 ⁻⁴	+128,0	-13.161
Cl ⁻	130	10	-68,5	-12.390

- a) Como se encontra polarizada essa célula? Positivamente
- b) Qual(is) desse(s) íon(s) está(ão) em equilíbrio eletroquímico? Sódio
- c) Qual é o sentido do fluxo resultante através da membrana de cada um desses íons? Na⁺ → equilíbrio; K⁺ → Efluxo; Ca²⁺ e Cl⁻ → Influxo
- d) Qual(is) desse(s) íon(s) participa(m) da geração do potencial de membrana?

K⁺; Ca²⁺ e Cl⁻

4. Em relação ao acoplamento excitação-contração, cite cinco diferenças entre os três tipos de músculos.

CARACTERÍSTICA	ESQUELÉTICO	LISO	CARDÍACO
Inervação	SNSomático	SNA	SNA
	Voluntário	Involuntário	Involuntário
Neurotransmissor	ACh	ACh e NA	NA
Proteína ligante de Cálcio	Troponona C	Calmodulina	Troponona C
Fonte de Cálcio	Interna	Externa (majoritariamente)	Ambas
Neurotransmissor	ACh	ACh e NA	NA
Excitação	Nervosa	Nervosa e hormonal	Nervosa e hormonal
Velocidade	Rápida	Lenta	Intermediária
Retículo sarcoplasmático	Muito desenvolvido	Ausente ou rudimentar	Desenvolvido
Túbulo T	Desenvolvido	Ausente	Muito desenvolvido

Outras características podem ter sido aceitas.

5. O sistema nervoso autonômico regula diversas funções fisiológicas. Com base nisto, responda:

- a) Explique a síntese, armazenamento, liberação e degradação do neurotransmissor autonômico que é liberado na fase cefálica da digestão (estimulando a secreção salivar e gástrica) ou no nodo sinoatrial (diminuindo frequência cardíaca e força de contração do miocárdio).

ACETILCOLINA

A acetilcolina (ACh) é sintetizada em uma única etapa a partir da colina e da acetil coenzima A (acetil CoA) pela enzima colina acetiltransferase (ChAT). Uma vez sintetizada no citoplasma, a ACh é transportada em vesículas sinápticas para o seu armazenamento. A energia necessária para esse processo é fornecida por uma ATPase, que bombeia prótons para dentro da vesícula. O transporte de prótons para fora da vesícula está acoplado à captação de ACh para dentro da vesícula através de um contratransportador de ACh-H⁺. A liberação de ACh na fenda sináptica ocorre através da fusão da vesícula



sináptica com a membrana plasmática. O processo depende da despolarização da terminação axônica e da abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. O aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} facilita a ligação da sintaxina e de três proteínas SNARE (receptor protéico de fixação–fator sensível à N-etilmaleimida [NSF] solúvel) que, juntas, medeiam a fixação e a fusão das membranas vesiculares. Como resultado, o conteúdo da vesícula é liberado na fenda sináptica.

A acetilcolina difunde-se na fenda sináptica e liga-se a receptores pós-sinápticos e pré-sinápticos. Os receptores de acetilcolina são divididos em receptores nicotínicos e muscarínicos. A acetilcolina na fenda sináptica é degradada pela acetilcolinesterase (AChE) ligada à em colina e acetato.

b) Escolha um desses efeitos e explique o mecanismo de ação molecular do neurotransmissor.

Estimulação da secreção salivar:

$\text{ACh} + \text{M}_3 \rightarrow + \text{Gq}/11 \rightarrow + \text{PLC} \rightarrow \text{PIP}_2 \rightarrow \text{DAG} + \text{IP}_3 \rightarrow \uparrow\uparrow\uparrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{secreção}$

Estimulação da secreção gástrica:

$\text{ACh} + \text{M}_3 \rightarrow + \text{Gq}/11 \rightarrow + \text{PLC} \rightarrow \text{PIP}_2 \rightarrow \text{DAG} + \text{IP}_3 \rightarrow \uparrow\uparrow\uparrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{PKC} \rightarrow + \text{H}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$

Diminuição da frequência cardíaca e força de contração do miocárdio:

$\text{ACh} + \text{M}_2 \rightarrow + \text{Gi}\alpha \rightarrow - \text{AC} \rightarrow \downarrow\downarrow\downarrow \text{cAMP} \text{ e } \text{Gi}\beta\gamma \rightarrow + \text{Canais de K}^+ - \text{hiperpolarização}$

6. O sistema cardiovascular transporta e distribui substâncias essenciais, bem como remove subprodutos metabólicos. Esse sistema participa também, em mecanismos homeostáticos, como regulação da temperatura corporal, manutenção do balanço de fluidos e ajuste do fornecimento de O_2 e nutrientes sob vários estados fisiológicos. Baseado nisto, marque Verdadeiro ou Falso, **justificando as alternativas falsas**:

(F) Agonistas dos canais de Ca^{2+} , verapamil, amlodipina e diltiazem diminuem a condutância ao Ca^{2+} e, assim, diminuem a duração do platô do potencial de ação e diminuem a força da contração cardíaca.

(V) A hiperpolarização induzida pela acetilcolina liberada pelas terminações do nervo vago no coração é produzida pela ativação de canais de K^+ específicos, os canais de K^+ regulados por acetilcolina (K_{ACh}).

(F) O efeito inotrópico negativo da acetilcolina é devido uma ativação de receptores M_2 que usam a via da ciclase de adenilil para inibir a geração de cAMP e fechar canais de K^+

(V) Os efeitos da ativação da proteína cinase A (PKA) pelas catecolaminas são fosforilação 1) do canal de Ca^{2+} dependente de voltagem; 2) da fosfolamban, a qual normalmente inibe a Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA); 3) da troponina I, que por sua vez inibe a ligação do Ca^{2+} pela troponina C.

(V) Os glicosídeos cardiotônicos inibem a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ e, assim, aumentam a $[\text{Na}^+]_{\text{citossólica}}$ nas células miocárdicas, revertendo a direção do antiporte $3\text{Na}^+ - 1\text{Ca}^{2+}$ e, portanto, menos Ca^{2+} é removido da célula. O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{citossólica}}$ resulta em aumento da força contrátil.

(V) As catecolaminas aumentam o influxo de Ca^{2+} , via proteína cinase dependente de cAMP. Isso, por sua vez, libera mais Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e, como resultado, aumenta a força contrátil.

(F) Durante uma hemorragia ocorre a aumento da pré-carga, do retorno venoso e do débito cardíaco, resultando em suprimento sanguíneo inadequado para os tecidos.

(F) O aumento da pressão arterial (PA) estimula os barorreceptores a enviarem sinais para inibir o centro vasoconstritor simpático, o que provoca uma vasodilatação arteriolar para aumentar a resistência periférica total (RPT) e diminuir a PA.



(F) O potencial de repouso das fibras sinusal é mais despolarizado que o da fibra muscular ventricular devido à baixa permeabilidade ao sódio e ao cálcio.

(F) A ligação da acetilcolina a receptores $\beta 1$ do miocárdio aumenta a frequência cardíaca e a força de contração. Já a ligação da adrenalina ao receptor $\beta 2$ nas arteríolas cardíacas causa vasodilatação.

7. Os rins mantêm a osmolaridade e o volume dos fluidos corporais, dentro de faixa estreita, regulando a excreção de água e de NaCl. Baseado nisto, marque Verdadeiro ou Falso, **justificando as alternativas falsas**:

(V) Se a pressão arterial (PA) variar entre 80 e 200 mmHg, o ritmo de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal permanecem constantes devido à autorregulação renal. Quando ocorre um aumento da PA, um aumento do tônus da arteríola aferente previne o aumento da pressão que é transmitida ao glomérulo, permitindo que a pressão hidrostática glomerular e o ritmo de filtração glomerular permaneçam inalterados.

(F) Um tumor pressionando e obstruindo o ureter direito poderá diminuir a pressão hidrostática no espaço de Bowman e, como esta é uma pressão que se opõe à filtração glomerular, o ritmo de filtração do rim direito aumentará.

(F) A destruição dos núcleos supra-ópticos diminui o volume urinário e a urina fica concentrada, devido à diminuição da produção do hormônio antidiurético (ADH).

(F) No diabetes melito, a hiperglicemia produz uma carga de filtração tubular que ultrapassa o transporte máximo, ocorrendo a glicosúria. Em pessoas normais, praticamente toda a glicose filtrada é reabsorvida por mecanismo de transporte passivo no segmento espesso da alça de henle.

(F) Em doenças do córtex adrenal, por exemplo, no hiperaldosteronismo, a secreção de Na^+ pelo néfron distal sensível à aldosterona é aumentada. Conseqüentemente, o volume do líquido extracelular (LEC), o tônus simpático e os níveis de renina, angiotensina II e ADH são diminuídos.

8. Sobre a regulação das funções do estômago e do intestino marque Verdadeiro ou Falso. MOTRANDO OS ERROS

(V) A regulação das funções do estômago, durante a fase gástrica, é dependente de componentes endócrinos, parácrinos e neurais. E responde a estímulos mecânicos e hormonais.

(V) No intestino delgado, o alimento é misturado a diversas secreções que permitem sua digestão e absorção, e as funções de motilidade servem para garantir a mistura adequada e a exposição do conteúdo intestinal à superfície de absorção.

(F) A via endócrina, que estimula a secreção gástrica, inclui a liberação de gastrina pelas células G. As vias parácrinas incluem a liberação de histamina pelas células enterocromafins, que estimula a secreção gástrica ácida; e de somatostatina que aumenta a liberação de gastrina e a secreção gástrica ácida.

(V) As células parietais expressam receptores muscarínicos M_3 e são ativadas para secretar HCl em resposta à atividade nervosa eferente vagal. Além disso, o peptídeo liberador de gastrina pelos neurônios intrínsecos, age sobre as células G liberando a gastrina, que entra na corrente sanguínea, liga-se a receptores de colecistocinina tipo 2 (CCK_2) nas células parietais, e secreta H^+ .

(F) A histamina também é secretada em resposta à estimulação vagal, e as células enterocromafins like (ECL) expressam receptores muscarínicos M_2 e CCK_2 . A gastrina e a atividade eferente vagal induzem a liberação de histamina, que potencializa os efeitos da gastrina e da acetilcolina sobre as células parietais.



(F) Antagonistas de receptores histaminérgicos tipo H_2 , como a cimetidina, umentam a secreção ácida, estimulada por secretagogos.

(V) A somatostatina e a prostaglandina atuam em receptores acoplados a proteína G inibitória (G_i) promovendo a inibição da cascata de sinalização da secreção ácida.

(F) Um mecanismo sensível ao pH está situado em células endócrinas especializadas, no epitélio do intestino delgado, conhecidas como células S. Quando o pH luminal cai abaixo de 4, as células S são estimuladas a liberar secretina e colecistocinina.

(V) A secretina aumenta os níveis de cAMP nas células ductais pancreáticas e, assim, abre os canais CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), produzindo efluxo de Cl^- para o lúmen do ducto, impulsionando a atividade do contratransportador cloreto-bicarbonato.

(F) Em presença de ácidos graxos livres e aminoácidos, a colecistocinina, produzida pelas células intestinais tipo I, faz sinalização parácrina com as células acinares do pâncreas, ligando-se aos receptores CCK_1 , aumentando a secreção enzimática, além de contrair a vesícula biliar, relaxar o esfíncter de Oddi e acelerar o esvaziamento gástrico.

9. Defina se verdadeiro (V) ou falso (F) as sentenças abaixo e corrija as F.

a) O processo de maturação de linfócitos T ocorre na medula óssea onde temos a seleção positiva com formação de LTCD4 e LTCD8 e a seleção negativa com morte por apoptose de clones de LT autorreativos. Os linfócitos imunocompetentes irão para os órgãos linfoides secundários como, por exemplo, baço e linfonodos

b) Os tímócitos são linfócitos T ativados por antígenos com produção de citocinas do tipo I –Th1 (IL-4, IL-5, IL-13) para antígenos intracelulares ou do tipo II-Th2 (IFN- γ , IL-2, TNF- β) para helmintos ou alérgenos.

c) Os linfócitos B sofrem processo de maturação na medula óssea e após aquisição de receptores de reconhecimento de antígenos denominados TCR (IgM e IgD) direcionam para os órgãos linfoides secundários onde reconhecerão o antígeno independente das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

d) O MHC compreende um conjunto de gens com expressão autossômica dominante que codificam receptores de classe I e classe II responsáveis pela apresentação de antígenos para LTCD8 e LTCD4 respectivamente.

e) A IgG é produzida por plasmócitos no reconhecimento de antígenos T dependentes – açúcares e lipídios ou IgM no reconhecimento de antígenos T independentes – peptídeos. A troca de isotipo de imunoglobulina é dependente de citocinas tais como para IgG relacionada com IFN- γ e IgE relacionada com IL-4/IL-13.

a. F, no timo ; autorreativos

b. F, imaturos

c. F, BCR

d. F. em codominância

e. F. T dependente – peptídeos; T independente – açúcares e lipídios

10. O corpo humano é composto por bilhões de células, todas com diferentes funções. Apesar dessa diversidade funcional, todas as células compartilham certos elementos e funções comuns.

a) **Qual a principal organela é utilizada para o armazenamento de cálcio?**

Retículo sarcoplasmático

b) **Cite cinco exemplos de eventos fisiológicos dependentes de cálcio.**



Contração muscular (vasoconstrição, peristaltismo, broncoespasmo...), excitação de neurotransmissores, apoptose, secreção glandular, movimentos ciliares, coagulação, entre outros.

- c) Dos eventos citados anteriormente, descreva uma via de sinalização celular envolvida.

Hormônio + receptor \rightarrow +Gq/11 \rightarrow +PLC \rightarrow PIP₂ \rightarrow DAG + IP₃ \rightarrow $\uparrow\uparrow\uparrow$ Ca²⁺ \rightarrow PKC \rightarrow $\uparrow\uparrow\uparrow$ Ca²⁺

Hormônio + receptor \rightarrow +Gs \rightarrow +AC \rightarrow $\uparrow\uparrow\uparrow$ cAMP \rightarrow PKA \rightarrow +Canais de Ca²⁺

Qualquer sinalização do cálcio foi considerada.



GABARITO – FARMACOQUÍMICA

1 - O nº atômico do elemento químico X é 16. Os íons X^{2-} e Y^{2+} são isoeletrônicos. Qual é o número atômico de Y? Qual o tipo de ligação que ocorrerá entre os dois elementos?

X^{2-} e Y^{2+} isoeletrônicos, X (Z= 20), X^{2-} e Y^{2+} apresentam o mesmo número de elétrons que é 18. O número atômico de Y, portanto é 20. Ca (Z=20): $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2$. S (Z=16): $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^4$. Ligação iônica entre estes elementos.

2 - 342 g de C_8H_8 reagem com excesso de oxigênio (O_2) e são produzidos 995 g de dióxido de carbono juntamente com água.

Dados: C = 207,2 u; O = 16 u; H = 1u;

- Determine os números de oxidação dos átomos em todos os reagentes e produtos.
- Escreva a equação química balanceada.
- Calcule o rendimento dessa reação.



c) MM $C_8H_8 = 12u \cdot 8 + 1u \cdot 8 = 104u$

MM $CO_2 = 12u \cdot 1 + 16u \cdot 2 = 44u$

1 mol C_8H_8 ————— 8mols CO_2

104g C_8H_8 ————— 8. 44g CO_2

342g C_8H_8 ————— x

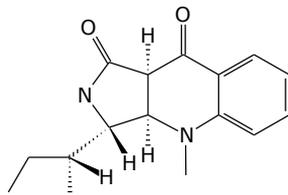
1157,54g CO_2 ————— 100 %

995,0g CO_2 ————— y%

$x = 342 \cdot 8 \cdot 44 / 104 = 1157,54g CO_2$

$y = 995 \cdot 100 / 1157,54 = 85,96\%$

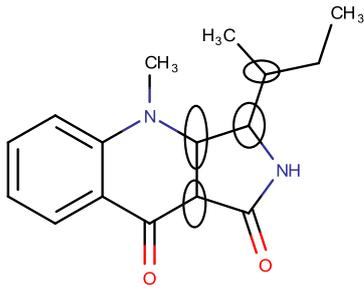
3 - A quinolactacina A1 isolada do fungo *Penicilium citrinum* tem apresentado boa atividade como inibidor da acetilcolinesterase e tem sido preconizada como um novo fármaco para o tratamento do mal de Alzheimer. A partir da estrutura apresentada a seguir, pede-se:



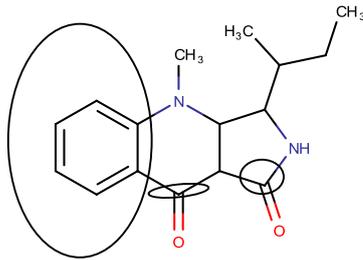
- Qual o número de centros quirais presentes na estrutura ?
- Indique a hibridização de cada átomo de carbono presente na estrutura.
- Quais as funções orgânicas presentes na estrutura da substância.



a) 4



b) Os carbonos marcados são sp^2 , os demais são sp^3 .

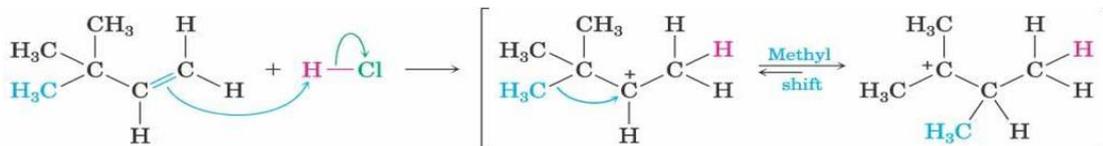
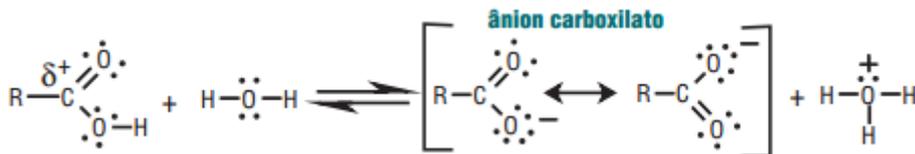
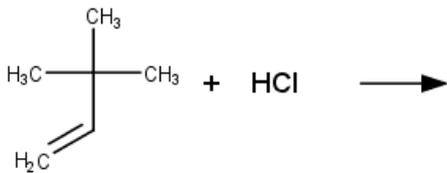


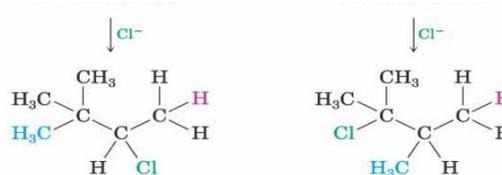
c) Amina, cetona, amida.

4 - Por que o CH_3COOH é um ácido mais forte que CH_3CH_2OH ? Explique detalhadamente.

Dois efeitos, indutivo e o ressonante, embora o efeito indutivo é maior no ácido acético, o efeito ressonante é o principal diferencial do ácido acético com relação ao etanol.

5 – Indique os possíveis produtos da adição eletrofílica:

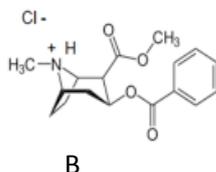
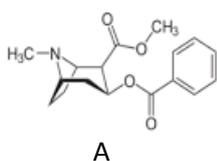




6 - Os métodos espectroscópicos de análises são empregados para determinação de estruturas de produtos naturais. Em relação a esses métodos é correto afirmar:

- a) Na espectroscopia de UV-VIS se observa a massa exata dos compostos orgânicos
- b) Na espectrometria de massas não é possível determinar a fórmula molecular do composto em análise
- c) O UV-VIS é um método de determinação universal e a molécula não precisa de cromóforo para ser detectada
- d) A RMN é um método que através da análise de valores de deslocamentos químicos é possível determinar a estrutura de compostos orgânicos
- e) Nenhuma das alternativas acima

7 - A cromatografia em camada delgada é um método bastante utilizado em laboratórios de Produtos Naturais. Abaixo está apresentado uma placa de Cromatografia em Camada delgada (CCD) de sílica gel que foi eluída com acetato de etila: metanol na proporção 8:2 mostrando o perfil de dois compostos. Analise a placa e assinale a alternativa correta:



- a) O composto A ficará mais na base da placa por ser mais polar
- b) O composto B eluirá mais para o topo da placa por ser mais polar
- c) O composto A ficará mais no topo da placa por ser mais polar
- d) O composto B ficará mais na base da placa por ser mais polar
- e) Nenhuma das alternativas acima

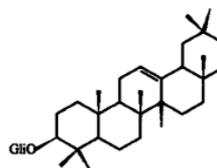
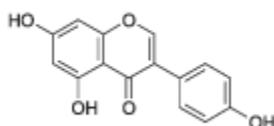
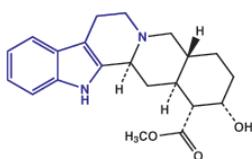
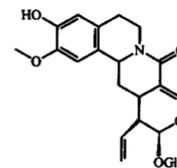
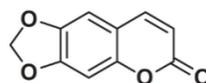
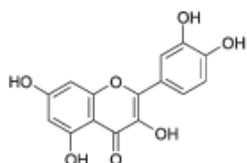
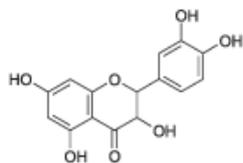
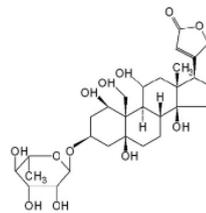
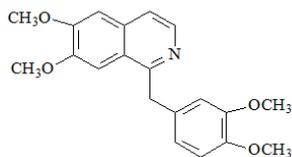
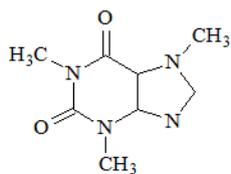
8 - As cumarinas são formadas por uma lactonização do ácido O-hidroxicinâmico e as saponinas são formadas por uma glicosilação das sapogeninas. As saponinas e cumarinas são metabólitos secundários presentes nos vegetais e estes seguem a mesma rota metabólica para biossintetizá-los. Comente a veracidade ou não desta sentença, justificando-a.

As cumarinas se formam pela via do ácido chiquímico, (via chiquimato), e as saponinas pela via de ácido mevalônico (Via Mevalônica).

9 – Correlacione as estruturas com seus núcleos.

- (1) Isoquinolínic; (2) Quinolizidínico; (3) Indólico; (4) Oleanano; (5) Cumarínico; (6) Flavonol;
(7) Isoflavona; (8) flavanona; (9) Glicosídeo cardioativo; (10) Metilxantina.

10; 1; 9; 8; 6; 5; 2; 3; 7; 4



10 – Por que os alcaloides indólicos apresentam o seu caráter básico reduzido?

Os alcaloides indólicos apresentam caráter básico reduzido porque o par de elétron livre do nitrogênio participa da aromaticidade, do sistema de ressonância, do núcleo indólico.