



PgPNSB

Pós Graduação em Produtos Naturais
e Sintéticos Bioativos



PROVA DE SELEÇÃO DA PgPNSB

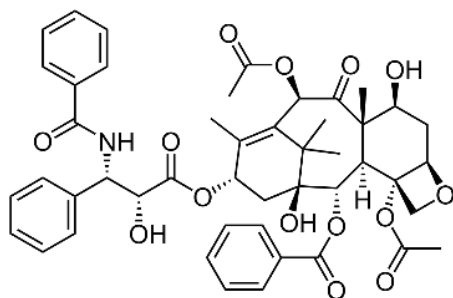
MESTRADO 2018

QUESTÕES DE FARMACOQUÍMICA

1) Escreva os números de oxidação dos átomos sublinhados nos seguintes pares de substâncias:

- a) $\text{H}_2\underline{\text{O}}$ e $\text{HO}\underline{\text{O}}\text{H}$ Para o O, -2 e -1, respectivamente
b) $\underline{\text{N}}\text{H}_3$ e $\text{H}_2\underline{\text{N}}\text{-}\underline{\text{N}}\text{H}_2$ Para o N, -3 e -2, respectivamente

2) Quantos centros assimétricos há na estrutura do fármaco abaixo?



Resposta: 11

3) Escreva a fórmula do produto principal das seguintes reações:

- a) $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{Br}}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{KOH alcóolico} \longrightarrow$
b) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{Br}_2 \longrightarrow$
c) $\text{H}_3\text{CCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{SO}_4, \text{ aquecimento} \longrightarrow$
d) $\text{H}_3\text{CCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 + \text{HI} \longrightarrow$

Resposta:

- a) $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$
b) $\text{H}_2\text{CBrCH}_2\text{Br}$
c) $\text{H}_3\text{CCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
d) $\text{H}_3\text{CCH}_2\text{Cl}(\text{CH}_3)_2$



4) Classifique em ordem decrescente de acidez as seguintes séries de ácidos carboxílicos.

- a) CH_3COOH , CH_2FCOOH , CH_2BrCOOH , CH_2ClCOOH
- b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}_3\text{CHClCOOH}$
- c) CH_3COOH , CCl_3COOH , CHCl_2COOH , CH_2ClCOOH
- d) HCOOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$, CH_3COOH

Resposta:

- a) $\text{CH}_2\text{FCOOH} > \text{CH}_2\text{ClCOOH} > \text{CH}_2\text{BrCOOH} > \text{CH}_3\text{COOH}$
- b) $\text{CH}_3\text{CHClCOOH} > \text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COOH} > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$
- c) $\text{CCl}_3\text{COOH} > \text{CHCl}_2\text{COOH} > \text{CH}_2\text{ClCOOH} > \text{CH}_3\text{COOH}$
- d) $\text{HCOOH} > \text{CH}_3\text{COOH} > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$

5. Assinale a alternativa INCORRETA:

- a) A Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) é uma técnica utilizada para se determinar estruturas de compostos orgânicos, e tem como um dos parâmetros a análise dos deslocamentos químicos dos sinais dos hidrogênios em função do ambiente químico em que os mesmos se encontram na molécula.
- b) Na espectrometria de massas, as moléculas em uma amostra são convertidas em íons em fase gasosa, que são subsequentemente separados no espectrômetro de massas de acordo com sua razão massa (m) sobre a carga (z), m/z.
- c) O espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze (RMN ^{13}C) do álcool *t*-butílico apresenta apenas dois picos. Isso deve-se ao fato dos átomos de ^{13}C dos seus grupos metila serem equivalentes por rotação rápida.
- d) Na espectrometria na região do ultravioleta visível, é possível analisar moléculas que não possuem grupos cromóforos em suas estruturas.

6. De quantas unidades isoprênicas são formados os:

- a) Sesquiterpenos três
- b) Diterpenos quatro
- c) Triterpenos seis
- d) Monoterpenos dois
- e) Sesterpenos cinco

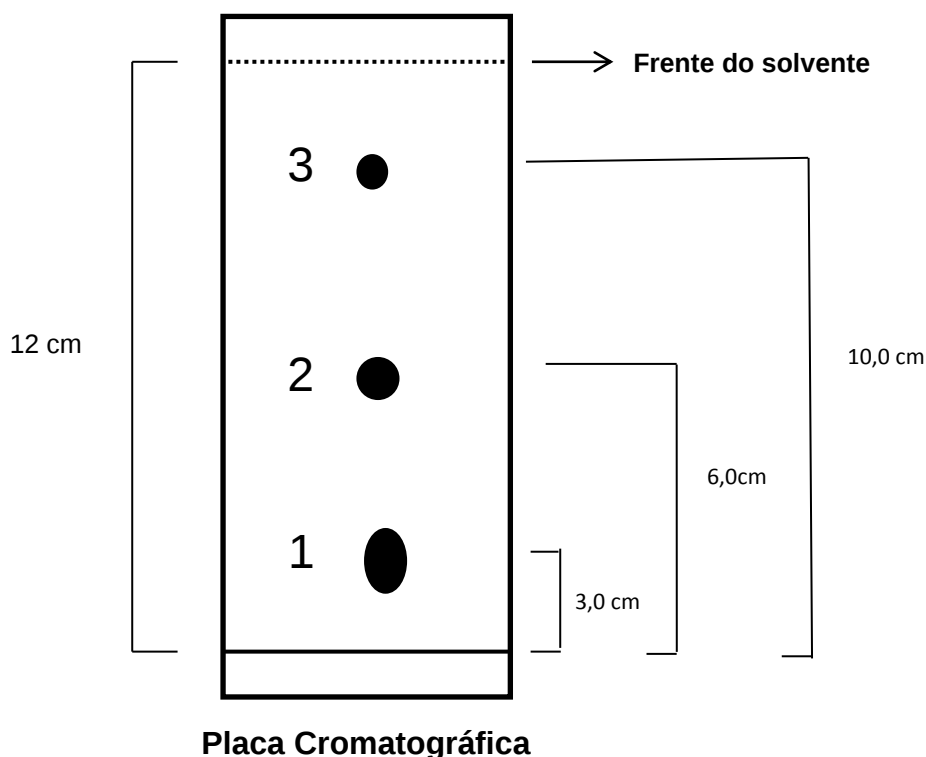


7. Pede-se para associar a classe de produtos naturais com o teste fitoquímico correspondente.

PRODUTO NATURAL	TESTE FITOQUÍMICO	
(1) Saponinas	(5)	Reação de Borntraeger
(2) Esteroides e triterpenoides	(3)	Reação de Wagner, Mayer e Bertrand
(3) Alcaloides	(2)	Reação de Liebermann-Burchard
(4) Flavonoides	(1)	Teste de espuma e hemólise
(5) Antraquinonas	(4)	Reação de Shinoda ou do cloreto de cianidina

8. Em uma análise cromatográfica em camada delgada de um extrato hexânico foi utilizando Sílica Gel como fase estacionária e a mistura hexano/acetato de etila (80:20). A placa cromatográfica obtida após a eluição está mostrada na figura abaixo.

- a) Calcule os respectivos fatores de retenção (R_f) para os compostos 1, 2 e 3. Dentre os três compostos qual seria o mais polar?
- b) Justifique sua resposta.



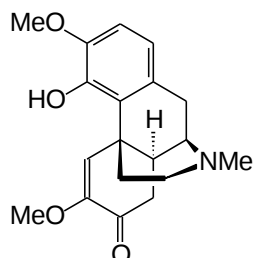
Resposta:

- a) Composto 1 ($R_f = 0,25$); Composto 2 ($R_f = 0,50$); Composto 3 ($R_f = 0,83$). O Composto 1 é o mais polar.
- b) Porque dentre os três compostos, o composto 1 apresentou menor deslocamento na placa cromatográfica devido a sua maior afinidade com a fase estacionária.

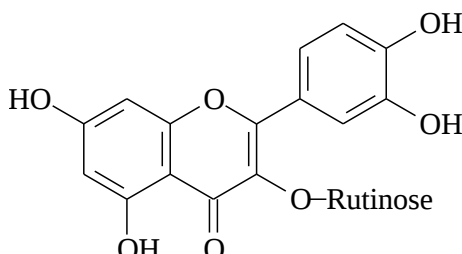


9. Abaixo é mostrado alguns exemplos de estruturas químicas das principais classes de produtos naturais. Pede-se para enquadrar essas estruturas dentro de uma classe química de produtos naturais.

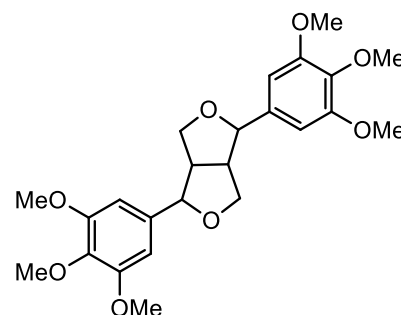
(1) ALCALOIDE



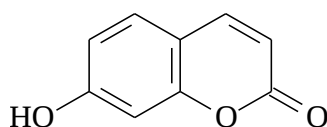
(2) FLAVONOIDE



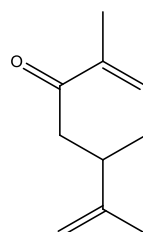
(3) LIGNANA



(4) CUMARINA



(5) TERPENÓ



10. Correlacione as três colunas abaixo: Nome da planta com o princípio ativo e atividade farmacológica correspondente.

PLANTA	PRINCIPIO ATIVO	ATIVIDADE FARMACOLÓGICA
(1) <i>Strychnos nux-vomica</i>	(9) Cocaína	(10) Anticolinérgico
(2) <i>Papaver somniferum</i>	(10) Atropina	(1) Estimulante do SNC
(3) <i>Cantharanthus roseus</i>	(1) Estricnina	(8) Amebicida, emético
(4) <i>Cynara scolymus</i>	(8) Emetina	(5) Antimalárico
(5) <i>Cinchona officinalis</i>	(2) Morfina	(3) Antileucêmico
(6) <i>Pilocarpus jaborand</i>	(3) Vimblastina	(9) Euforia, alucinação, delírio
(7) <i>Rauvolfia serpentina</i>	(5) Quinina	(6) Glaucoma
(8) <i>Cephaelis ipecacuanha</i>	(6) Pilocarpina	(2) Analgésico
(9) <i>Erythroxylon cocca</i>	(4) Cinarina	(7) Anti-hipertensivo
(10) <i>Atropa belladonna</i>	(7) Reserpina	(4) Colagogo e colerético



QUESTÕES DE FARMACOLOGIA

1. Imagine que uma substância hipotética X, quando administrada a uma cultura de células-alvo apresenta os seguintes efeitos:

Imediato: abertura de canais de cálcio

Rápido: fosforilação da enzima E

Tardios: aumento da expressão do gene da enzima E

Por esses efeitos, pode-se inferir que a substância X poderia atuar em receptores:

I – Ionotrópicos

II - Metabotrópicos

III - Intracelulares

São corretas as alternativas:

a) I e II apenas

b) I, III e II

c) I e III apenas

d) II e III apenas

e) I, II e III

Por falta da palavra “respectivamente”, foi aceito as alternativas B e E

2. Em relação aos transportes através de membranas biológicas, complete adequadamente a tabela abaixo:

Tipo de transporte	Mediado por carreador?	Transporte contra gradiente?	Há gasto de trifosfato de adenosina (ATP)?	Exemplo
TRANSPORTE ATIVO SECUNDÁRIO	Sim	SIM	Sim (indireto)	Trocadores Na⁺-Ca²⁺ Na⁺-H⁺ Na⁺-Glicose Na⁺-a.a.
DIFUSÃO SIMPLES	Não	Não	NÃO	O ₂ através da membrana
Transporte ativo primário	SIM	SIM	Sim (direto)	Bomba de Na⁺-K⁺ Bombas de Ca²⁺ Bomba de H⁺ Bomba de H⁺-K⁺
Difusão facilitada	SIM	NÃO	Não	TRANSPORTADOR DE GLICOSE

3. Nas células animais, o potencial de membrana desempenha um papel vital em inúmeros processos fisiológicos, tais como a sinalização elétrica em células excitáveis, transporte de nutrientes, contração muscular, função cerebral, percepção sensorial, secreção de neurotransmissores, sinalização celular,



secreção hormonal, secreção de Cl^- pelo epitélio das vias aéreas e o transporte iônico através das células epiteliais do néfron, entre outras.

Baseado nisto, marque verdadeiro ou falso, JUSTIFICANDO AS FALSAS.

(V) Aumento da concentração extracelular de potássio (K^+), hipercalemia, e/ou aumento da concentração intracelular de sódio (Na^+) estimulam a bomba de Na^+ e K^+ ($\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$).

(F) O potencial de membrana nas células animais é gerado em grande parte pelo **influxo** de K^+ através da membrana plasmática.

(V) Nos astrócitos, o potencial de membrana é igual ao potencial de equilíbrio eletroquímico do K^+ . Esse fato indica que a membrana dessas células é permeável apenas ao K^+ .

(F) Um paciente portador de insuficiência renal crônica, que manifesta hipercalemia sofrerá alterações em vários parâmetros celulares, entre eles, a **aumento** no gradiente de potencial químico do K^+ .

(F) Nas células β das ilhotas de Langerhans o metabolismo da glicose provoca aumento da razão ATP/ADP e determina a **abertura** de canais de K^+ sensíveis ao ATP (K_{ATP}). Igualmente, as sulfonilureias, hipoglicemiantes orais, determinam a **abertura** desses canais provocando despolarização na membrana plasmática das células β .

(F) A administração de insulina a um paciente com diabetes descompensado ativa a entrada de K^+ nas células (por exemplo células musculares estriadas), por meio da $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$. A consequência para a membrana plasmática será uma **despolarização**.

(F) Diversos hormônios ativam a $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$. O efeito desses hormônios na membrana plasmática é a **despolarização**.

(V) A insuficiência renal crônica pode ser fatal, diante da menor excreção de potássio na urina. A morte decorre da despolarização das células do miocárdio.

(F) A hipocalemia pode provocar fraqueza muscular, câimbras e até paralisia. Tal fato pode ocorrer durante o uso de certos diuréticos, caso não se reponha o K^+ , eliminado em excesso, na urina. Durante a redução, as células apresentam **despolarização**.

(F) Se a concentração de K^+ intracelular for 30 vezes maior do que a extracelular e se a membrana celular for permeável somente ao íons K^+ , haverá **influxo** de K^+ até que o potencial de membrana seja equivalente ao potencial de equilíbrio do K^+ .

4. Explique o acoplamento excitação-contração do músculo que reveste a maioria dos órgãos ocos dos mamíferos. Cite uma de suas formas de relaxamento.

A contração do músculo liso requer a fosforilação da cadeia leve da miosina. Em geral, essa fosforilação ocorre em resposta ao aumento da $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular, após potencial de ação (eletromecânico) ou em presença de hormônio/agonista (farmacomecânico). A elevação da $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular, no músculo liso, resulta na ligação de quatro íons de Ca^{2+} à proteína calmodulina e, então, o complexo Ca^{2+} -calmodulina ativa a Cinase da Cadeia Leve da Miosina (MLCK), que fosforila a cadeia leve regulatória da miosina. Essa etapa da fosforilação é fundamental para a interação da miosina do músculo liso com a actina.



A estimulação da célula abre os canais de Ca^{2+} do RS e, rapidamente, a $[\text{Ca}^{2+}]$ mioplasmática eleva-se. Essa liberação está ligada à ligação do segundo mensageiro 1,4,5 trifosfato de inositol (IP_3) aos seus receptores, no retículo sarcoplasmático (RS). O IP_3 é gerado por estímulo que atua nos receptores do sarcolema, acoplados, via proteína de ligação, ao nucleotídeo guanina (proteína G), para ativar a fosfolipase C-beta (PLC). A PLC-beta hidrolisa o fosfolípido de membrana-bisfosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), em IP_3 e diacilglicerol. O IP_3 difunde-se, então para o RS e abre o canal de Ca^{2+} dependente de IP_3 , resultando, assim, em liberação do Ca^{2+} do RS para o mioplasma. Esse processo pode permitir a liberação gradual de mais Ca^{2+} do RS (receptores de rianodina) e produzir a contração do músculo liso.

Relaxamento:

Aumento da atividade fosfatase miosínica (MLCP)

Ativação da Ca^{++} -ATPase no RS (SERCA)

Remoção do Ca^{++} pelo antiporte $3\text{Na}^+-1\text{Ca}^{2+}$ ou pela Ca^{2+} -ATPase sarcolêmica (PMCA).

Abertura de canais de K^+

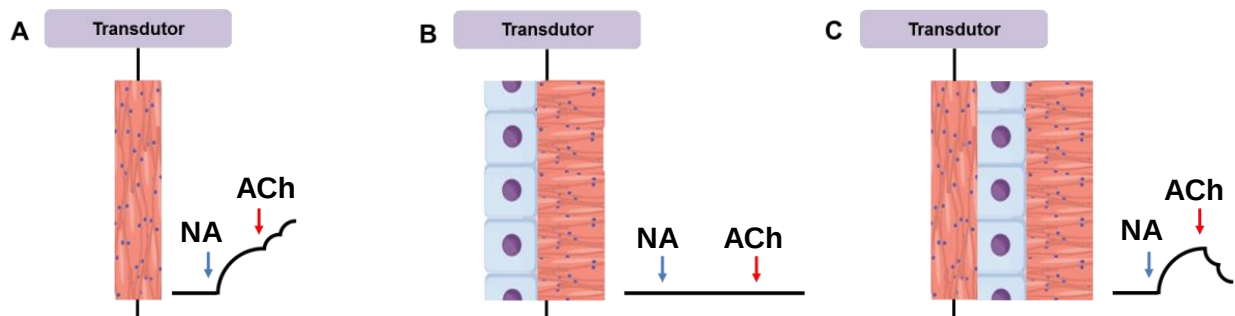
Bloqueio de canais de Ca^{2+}

Inibição de fosfodiesterases (PDE)

Liberação de óxido nítrico (NO)

Aumento de nucleotídeos cíclicos

5. A figura a seguir representa de forma esquemática os experimentos realizados por Furchgott e Zawadzki entre os anos 70 e 80, que demonstraram a obrigatoriedade da presença do endotélio vascular na resposta vasodilatadora induzida pela acetilcolina.



A figura representa segmentos de aorta conectados a transdutores de força. Em cada uma delas observa-se a direita a representação esquemática do registro de força no qual está representado a administração de noradrenalina (NA) e acetilcolina (ACh).

A: preparação com uma faixa transversal de aorta sem endotélio.

B: preparação com uma faixa longitudinal de aorta com endotélio (camada clara).

C: preparação "sanduíche": a superfície endotelial da faixa longitudinal é colocada em contato com a superfície íntima da faixa transversal (a qual está ligada ao transdutor de



força). Nessas condições experimentais, a ACh induz relaxamento após pré-contracção com NA.

Com esses experimentos, a dupla sugeriu que o endotélio produzia uma substância capaz de se difundir para o músculo liso causando relaxamento. Posteriormente, concluiu-se que se tratava do óxido nítrico (NO).

- a) Explique como o óxido nítrico (NO), ao atingir o músculo liso vascular, causa relaxamento.

Resposta:

NO se liga e ativa sGC $\rightarrow \uparrow$ cGMP $\rightarrow$ + PKG via fosforilação $\rightarrow$ ativação de canais de K^+ (hiperpolarização), bloqueio de Cav (direta ou indiretamente pela hiperpolarização), $\uparrow$ receptação de Ca^{2+} pelo RS (SERCA), $\uparrow$ eliminação de Ca^{2+} pela membrana (NCX ou PMCA), inibe MLCK $\rightarrow$ relaxamento

- b) Explique por que há a necessidade da presença de endotélio funcional para a observação do efeito relaxante da acetilcolina nesta preparação. O que acontece quando a acetilcolina é administrada ao músculo na ausência de endotélio?

Resposta:

ACh $\rightarrow$ M_3 (endotélio) $\rightarrow$ Gq $\rightarrow$ +PLC $\rightarrow$ hidrolisa $PIP_2 \rightarrow IP_3, DAG \rightarrow \uparrow\uparrow\uparrow Ca^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ -calmodulina $\rightarrow$ **ativação da eNOS** $\rightarrow$ produção de NO (com conversão de L-arg em L-cit).

Na ausência de endotélio, o $\uparrow Ca^{2+}$ no músculo liso leva à contração.

ACh $\rightarrow$ M_3 (músculo) $\rightarrow$ Gq $\rightarrow$ PLC $\rightarrow$ hidrolisa $PIP_2 \rightarrow IP_3, DAG \rightarrow \uparrow\uparrow\uparrow Ca^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ -calmodulina $\rightarrow$ MLCK $\rightarrow$ **contração**

6. Imagine que uma substância T é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e inibir a ativação de canais de cálcio dependentes de voltagem nos terminais pré-sinápticos centrais. Explique o mecanismo que leva aos efeitos dessa substância quando administrada experimentalmente em ratos.

Resposta:

Sinapse: PA no neurônio pré-sináptico $\rightarrow$ abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v) $\rightarrow$ entrada de Ca^{2+} $\rightarrow$ exocitose do neurotransmissor. Os íons cálcio são responsáveis pela ativação do processo de exocitose das vesículas sinápticas contendo neurotransmissores, que serão liberados na fenda sináptica. **Se a substância T inibe a ativação de Ca_v não haverá exocitose de neurotransmissores.**

7. Considere que a substância hipotética X é livremente filtrada pelos glomérulos e reabsorvida no túbulo proximal e alça de Henle por transportadores específicos. Seu limiar renal é 90 mg/dL. Assinale V para as alternativas verdadeiras e F para as falsas. NAS FALSAS, JUSTIFIQUE O ERRO.



(**V**) Se a concentração plasmática da substância X é 90 mg/dL, não haverá presença da substância na urina.

(**F**) Se o limiar da substância X fosse aproximadamente 200 mg/dL, a substância X poderia ser a glicose. A glicose não é reabsorvida na alça de Henle.

(**F**) Se a angiotensina II (AII) aumentasse a capacidade de transporte máximo da substância, o uso de inibidores da enzima conversora de AII (ECA) **diminuiria** a probabilidade da substância ser encontrada na urina.

(**F**) Se o hormônio antidiurético (ADH) inibisse a reabsorção da substância, sua concentração seria **menor** na urina após uma refeição rica em sódio.

8. A presença de quimo no interior do intestino delgado pode provocar diminuição do esvaziamento gástrico, aumento da segmentação intestinal, contração da vesícula biliar e secreção pancreática. Explique quais hormônios são liberados após esse conteúdo atingir o duodeno? Descreva seus locais de síntese, estímulo para sua secreção e seus possíveis mecanismos de ação para causar tais efeitos.

HORMÔNIO	LOCAL DE SÍNTESE	ESTÍMULO	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITO
Secretina	Células S intestinais	Presença de ácido no intestino	Receptor $\rightarrow$ + AC $\rightarrow$ aumenta os níveis de cAMP nas células ductais e, assim, abre os canais CFTR (Cl^-), produzindo efluxo de Cl^- para o lúmen do ducto. Isso, de forma secundária, impulsiona a atividade de contratransportador adjacente, que troca íons cloreto por bicarbonato.	Estimula glândulas intestinais, células epiteliais dos ductos pancreáticos e hepáticos a secretar íons bicarbonato , na luz do ducto, com água seguindo pela via paracelular, a fim de manter o equilíbrio osmótico.
Colecisticina (CCK)	células I , localizadas no epitélio do intestino delgado	Presença, principalmente ácidos graxos livres e certos aminoácidos no intestino	$\text{CCK1} \rightarrow \text{Gq} \rightarrow \text{PLC} \rightarrow \text{PIP}_2 \rightarrow \text{IP}_3$ e $\text{DAG} \rightarrow \uparrow\uparrow\uparrow\text{Ca}^{2+}$	Aumenta a secreção enzimática nas células pancreáticas acinares; e Contração da vesícula biliar
Somatostatina	Células D	Presença de ácido no intestino	$\text{SST2} \rightarrow \text{Gi} \rightarrow -\text{AC} \rightarrow \downarrow\downarrow\downarrow\text{cAMP}$	Inibe a secreção dos outros hormônios e a secreção de H^+ no estômago

9. O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) compreende um conjunto de moléculas que faz parte do arsenal de receptores celulares e apresenta uma



série de funções. Defina as classes de moléculas de MHC, suas funções no contexto do desenvolvimento de respostas imunes aos antígenos próprios (auto antígenos) e aos antígenos não próprios (antígeno).

Resposta:

Classes: Classe I – Humanos - A, B, C. Camundongos - K, D, L

Classe II- Humanos - DP, DQ, DR. Camundongos - IA e IE

Classe III – moléculas secretadas por células. A exemplo tem-se: moléculas do sistema complemento - C4, citocinas - TNF- α ...

Respostas imunes aos antígenos próprios – classe I e/ou II no órgão linfóide primário – Timo, apresentam antígenos próprios para LTCD8 e LTCD4 imaturos, respectivamente, e promovem o processo de “educação tímica” com eliminação de clones auto reativos.

Nos órgãos linfóides secundários (linfonodos e baço) apresentam antígenos próprios para LTCD8 e LTCD4 maduros, respectivamente desencadeando respostas imunes auto reativas.

Respostas imunes aos antígenos não próprios (antígeno - microrganismos) - classe I e II apresentando antígenos não próprios (estranhos) para LTCD8 e LTCD4 maduros, respectivamente, nos órgãos linfóides secundários (linfonodos e baço) desencadeando uma resposta imune contra o antígeno para a eliminação do mesmo e manutenção da homeostase do tecido invadido.

10. Cite 4 neurotransmissores ou hormônios (que não foram descritos nas questões anteriores) com seus respectivos mecanismos de ação e possíveis efeitos fisiológicos.

Foram aceitas quaisquer descrições corretas dos exemplos de neurotransmissor ou hormônio com seus respectivos mecanismos de ação e efeitos, entre eles citamos:

Acetilcolina (ACh)

ACh $\rightarrow$ M₂ $\rightarrow$ Gi $\rightarrow$ subunidade α da Gi -AC $\rightarrow$ $\downarrow\downarrow\downarrow$ cAMP $\rightarrow$ inibe canais de cálcio e o dímero $\beta\gamma$ ativa canais de K⁺ $\rightarrow$ hiperpolarização $\rightarrow$ **bradicardia**

ACh $\rightarrow$ M₃ (músculo liso ou glândulas) $\rightarrow$ Gq $\rightarrow$ +PLC $\rightarrow$ hidrolisa PIP₂ $\rightarrow$ IP₃, DAG $\rightarrow$ $\uparrow\uparrow\uparrow$ Ca²⁺ $\rightarrow$ Ca²⁺-calmodulina $\rightarrow$ MLCK $\rightarrow$ **contração ou secreção**

Noradrenalina (NA)

NA $\rightarrow$ α_1 (vaso) $\rightarrow$ Gq $\rightarrow$ +PLC $\rightarrow$ hidrolisa PIP₂ $\rightarrow$ IP₃, DAG $\rightarrow$ $\uparrow\uparrow\uparrow$ Ca²⁺ $\rightarrow$ PKC $\rightarrow$ Ca²⁺-calmodulina $\rightarrow$ MLCK $\rightarrow$ **contração**

NA $\rightarrow$ β_2 (músculo liso) $\rightarrow$ +Gs $\rightarrow$ AC $\rightarrow$ $\uparrow$ cAMP $\rightarrow$ + PKA via fosforilação $\rightarrow$ ativação de canais de K⁺ (hiperpolarização), bloqueio de Cav (direta ou indiretamente pela hiperpolarização), $\uparrow$ receptação de Ca²⁺ pelo RS (SERCA), $\uparrow$ eliminação de Ca²⁺ pela membrana (NCX ou PMCA), inibe MLCK $\rightarrow$ **relaxamento**

Angiotensina

All $\rightarrow$ AT₁ (vaso) $\rightarrow$ Gq $\rightarrow$ +PLC $\rightarrow$ hidrolisa PIP₂ $\rightarrow$ IP₃, DAG $\rightarrow$ $\uparrow\uparrow\uparrow$ Ca²⁺ $\rightarrow$ PKC $\rightarrow$ Ca²⁺-calmodulina $\rightarrow$ MLCK $\rightarrow$ **contração**

Hormônio antidiurético:



ADH $\rightarrow$ V_1 (vaso) $\rightarrow$ Gq $\rightarrow$ +PLC $\rightarrow$ hidrolisa $PIP_2 \rightarrow IP_3, DAG \rightarrow \uparrow\uparrow\uparrow Ca^{2+} \rightarrow Ca^{2+}$ -calmodulina $\rightarrow$ MLCK $\rightarrow$ **vasoconstrição**

ADH $\rightarrow$ V_2 (néfron) $\rightarrow$ Gs $\rightarrow$ +AC $\rightarrow \uparrow\uparrow\uparrow cAMP \rightarrow$ aquaporinas $\rightarrow$ **reabsorção de água**

Peptídio natriurético (ANP)

ANP $\rightarrow$ pGC $\rightarrow \uparrow cGMP \rightarrow$ + PKG via fosforilação $\rightarrow$ ativação de canais de K^+ (hiperpolarização), bloqueio de Cav (direta ou indiretamente pela hiperpolarização), $\uparrow$ receptação de Ca^{2+} pelo RS (SERCA), $\uparrow$ eliminação de Ca^{2+} pela membrana (NCX ou PMCA), inibe MLCK $\rightarrow$ **relaxamento ou natriurese por inibição dos transportadores de Na^+**

Histamina

Hist $\rightarrow$ H_2 (célula parietal) $\rightarrow$ +Gs $\rightarrow$ AC $\rightarrow \uparrow cAMP \rightarrow$ + PKA via fosforilação $\rightarrow$ H^+ - K^+ -ATPase $\rightarrow$ **secreção de HCl**

Gastrina

CCK₂ $\rightarrow$ +Gq (célula parietal) $\rightarrow$ Gq $\rightarrow$ +PLC $\rightarrow$ hidrolisa $PIP_2 \rightarrow IP_3, DAG \rightarrow \uparrow\uparrow\uparrow Ca^{2+} \rightarrow$ PKC $\rightarrow$ H^+ - K^+ -ATPase $\rightarrow$ **secreção de HCl**

Ácido gama amino butílico (GABA)

GABA $\rightarrow$ GABA_A $\rightarrow$ influxo de cloreto $\rightarrow$ hiperpolarização $\rightarrow$ **inibição do SNC**