



PROCESSO SELETIVO 2023/2 – Edital 53/2023
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS PPGFARMA/UNEB
PROVA ESCRITA (2ª ETAPA: Prova Escrita)
Data: 21/07/2023

LINHA 01 - PROSPECÇÃO DE FÁRMACOS E RECURSOS NATURAIS.

GABARITO

Leia atentamente as instruções a seguir:

1. A prova escrita que compõe o Processo Seletivo para o Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas do PPGFARMA/UNEB terá duração máxima de 04 (quatro) horas.
2. A prova é composta por questões (objetivas e subjetivas) baseadas nos conteúdos fundamentais dos Conhecimentos Gerais em Ciências Farmacêuticas, indicados pelo PPGFARMA.
3. A prova contém 02 (duas) questões de **Conhecimentos Gerais** em Ciências Farmacêuticas, que deverão ser respondidas por **TODOS** os candidatos às Linhas 01 e 02.
4. A prova contém 05 (cinco) questões de **Conhecimentos Específicos**, conforme a Linha de Pesquisa indicada no ato da inscrição, devendo o candidato **optar** em responder **APENAS** a **03 (três)** das questões específicas propostas.
5. A prova deve ser respondida utilizando caneta preta ou azul. Respostas a lápis ou com grafite não serão contabilizadas.
6. Não serão permitidas consultas.
7. Não será permitido o uso de nenhum aparelho eletrônico durante a prova.
8. Cada candidato receberá a prova, contendo 03 folhas de papel resposta (frente e verso), 02 folhas de papel A4 (para rascunho) e 01 envelope.
9. Não será permitida a solicitação de mais material (papel resposta ou folha A4) durante a prova e todo material recebido deverá ser colocado dentro do envelope, o qual será entregue e grampeado pelo responsável pela aplicação da prova.
10. O candidato deverá colocar o código sorteado no espaço reservado em todas as folhas da prova, além de inserir o mesmo código nas folhas de papel resposta e na folha de papel A4.
11. A localização do nome do candidato em qualquer material recebido será critério suficiente para a desclassificação do candidato.

Sucesso!

PROVA ESCRITA (2ª ETAPA) – Edital 53/2023

LINHA 01 – PROSPECÇÃO DE FÁRMACOS E RECURSOS NATURAIS

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS GERAIS EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, QUE DEVERÃO SER RESPONDIDAS POR TODOS OS CANDIDATOS ÀS LINHAS 01 E 02!

Questão 1. Baseando-se no conteúdo do artigo “MANGONI, A. A.; JACKSON, S. H. D. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, v. 57, n. 1, p. 6-14, 2003” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Farmacocinética e Farmacodinâmica”, julgue as afirmativas abaixo como Verdadeiras (V) ou Falsas (F). (Valor 2,0 pontos/0,25 cada)

I. () Segundo os autores, alterações farmacocinéticas importantes ocorrem com o avanço da idade; dentre as quais incluem-se: redução nos níveis renais e depuração hepática de fármacos; e aumento no volume de distribuição de fármacos **hidrossolúveis**, resultando em prolongamento da meia-vida de eliminação de fármacos. **Falso**

II. () A massa renal diminui e, tanto o fluxo plasmático renal quanto a taxa de filtração glomerular, diminuem com a idade. Apesar do declínio na taxa de filtração glomerular, não há aumento concomitante da creatinina plasmática devido à perda de massa muscular relacionada à idade. Portanto, a creatinina **continua sendo** um indicador confiável da taxa de filtração glomerular no indivíduo idoso. **Falso**

III. () No que se refere ao Sistema gastrointestinal, com o aumento da idade, as principais alterações envolvem a secreção de ácido clorídrico e pepsina, que diminuem em condições basais. Logo, pode ocorrer absorção reduzida de várias substâncias e fármacos; enquanto que a digestão e a motilidade permanecem relativamente inalteradas. **Verdadeiro**

IV. () Mudanças significativas na composição corporal ocorrem com o avanço da idade. Há uma redução progressiva da água corporal total e **aumento** da massa corporal magra, resultando em um acúmulo relativo da gordura corporal, impactando, diretamente na distribuição de fármacos lipossolúveis. **Falso**

V. () O envelhecimento está associado a uma redução no metabolismo de primeira passagem. Logo, a “ativação” de várias “pró-drogas” pode ser retardada ou reduzida com o avanço da idade. **Verdadeiro**

VI. () Compostos apolares tendem a ser lipossolúveis e, portanto, seus volumes de distribuição (Vd) aumentam com a idade. Com isso, o principal efeito do aumento de Vd é o prolongamento da meia-vida e aumento do **clearance**, como por exemplo, do Diazepam. **Falso**

VII. () Alterações farmacodinâmicas envolvem sensibilidade alterada a várias classes de fármacos. Como por exemplo, citam-se as funções reduzidas dos receptores β -adrenérgicos, observadas tanto com o uso de salbutamol (agonista β_2) quanto o propranolol (antagonista β_2), que apresentam respostas reduzidas com a idade. **Verdadeiro**

VIII. () O avanço da idade está associado a sensibilidade aumentada ao Sistema Nervoso Central e, com isso, os idosos são **mais resistentes** à sedação ao uso de benzodiazepínicos, como por exemplo a doses e concentrações plasmáticas aumentadas de Diazepam. **Falso**

Questão 2. Baseando-se no conteúdo do artigo “YOUNG, R. J. et al. The Time and Place for Nature in Drug Discovery. JACS, v. 2, n. 11, p. 2400-2416, 2022” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Os produtos naturais na descoberta de novos fármacos”, responda as questões **2A** e **2B**:

Questão 2A. Baseando-se no conteúdo de Young e colaboradores (2022), explique de forma resumida do que trata as estratégias de Síntese Orientada pela Biologia (do inglês, *Biology-Oriented Synthesis* – BIOS) e Pseudo Produtos Naturais (do inglês, *Pseudo-Natural Products* – PNP), descritas no trabalho. (Valor 1,0 ponto)

PADRÃO DE RESPOSTA: A estratégia da BIOS, mencionado no artigo, parte do princípio de que compostos de origem natural apresentam alguns padrões de estrutura química conservados evolutivamente para manter a função biológica de interagir com diversas enzimas. Sintetizar compostos partindo de estruturas com esses padrões estruturais aumenta a chance de obter compostos com atividade biológica medicinal.

A estratégia dos PNP se baseia na recombinação de fragmentos de compostos químicos de origem natural, o composto químico resultante da combinação é considerado um PNP, o que permite a obtenção de coleção de compostos com expressiva variedade estrutural para posterior avaliação da atividade biológica.

Questão 2B. Baseando-se no conteúdo de Young e colaboradores (2022), julgue as afirmativas abaixo como Verdadeiras (V) ou Falsas (F). (Valor 1,0 pontos/0,17 cada)

I. (V) A partir de 1990, a probabilidade de ocorrência de fármacos orais oriundos de fontes naturais veio diminuindo. **Verdadeiro**

II. (F) Analisando a estrutura química de fármacos aprovados ao longo a partir de 1990, se observou uma tendência de **diminuição** do peso molecular, lipofilicidade e número de anéis heterocíclicos aromáticos. **Falso**

III. (V) A obtenção de compostos químicos biosintéticos esbarra na velocidade lenta de rotas biosintéticas mediadas por enzimas, cuja solução perpassa na engenharia de enzimas com maior eficiência de síntese. **Verdadeiro**

IV. (F) O termo *Drug-like* é utilizado para descrever moléculas **que não seguem** determinadas faixas de valores de propriedades como peso e lipofilicidade molecular. **Falso**

V. (V) O Termo *Drug-like* enfrenta questionamentos, uma vez que diferentes alvos farmacológicos e rotas de administração podem requerer combinações distintas de propriedades. **Verdadeiro**

VI. (V) O artigo menciona que a síntese de compostos orientada por padrões de estruturas químicas presentes em produtos naturais pode ser uma alternativa eficiente para identificação de compostos bioativos. **Verdadeiro**

QUESTÕES DE CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS, CONFORME A LINHA DE PESQUISA INDICADA NO ATO DA INSCRIÇÃO, DEVENDO O CANDIDATO OPTAR EM RESPONDER APENAS 03 (TRÊS) DAS QUESTÕES ESPECÍFICAS PROPOSTAS, A SEGUIR!

Questão 3. Baseando-se no conteúdo do artigo “NAJMI, A. et al. Modern Approaches in the Discovery and Development of Plant-Based Natural Products and Their Analogues as Potential Therapeutic Agents. *Molecules*, v. 27, p. 349, 2022” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Prospecção química e biológica de produtos naturais”, responda:

Os compostos naturais obtidos de fontes naturais como vegetais, por exemplo, podem pertencer a uma das classes que incluem, compostos bioativos, diretamente utilizados como agentes terapêuticos, compostos líderes (com atividade biológica específica) para o desenvolvimento de análogos mais potentes, cujas estruturas podem fornecer novos farmacóforos que podem ser convertidos em compostos farmacológicos ou entidades químicas para serem usados como marcadores para padronização de extratos brutos de diversas espécies de plantas. Estes compostos compartilham características estruturais únicas, que faz com que o desenvolvimento destes análogos, seja uma tarefa difícil para os químicos medicinais, exigindo dessa forma, abordagens e técnicas modernas para a descoberta de produtos naturais promissores para a indústria farmacêutica. Diante o exposto, e tendo como referência as informações apresentadas no artigo “Modern Approaches in the Discovery and Development of Plant-Based Natural Products and Their Analogues as Potential Therapeutic Agents”, cite as principais características estruturais únicas compartilhadas pelos compostos isolados de fontes naturais? (Valor 2,0 pontos)

Padrão de Resposta:

Os compostos isolados de fontes naturais possuem algumas características estruturais únicas, incluindo maior número de átomos de oxigênio, mais centros quirais, maior complexidade estérica, rigidez molecular, maior número de receptores e doadores de ligações de hidrogênio e baixa quantidade de anel aromático.

Questão 4. Baseando-se no conteúdo do artigo “NAJMI, A. et al. Modern Approaches in the Discovery and Development of Plant-Based Natural Products and Their Analogues as Potential Therapeutic Agents. *Molecules*, v. 27, p. 349, 2022” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Prospecção química e biológica de produtos naturais”, responda:

O fracionamento guiado por bioatividade de produtos naturais é uma técnica relativamente nova e eficaz. Abordagens experimentais têm sido usadas para auxiliar no isolamento de compostos naturais conhecidos ou inéditos que podem ser usados como drogas ou estruturas líder para o desenvolvimento de novos análogos com melhor drogabilidade. Cite e diferencie as duas principais abordagens usadas na extração/isolamento, purificação e triagem biológica de produtos naturais à base de plantas. (Valor 2,0 pontos)

Padrão de Resposta:

1. **Abordagem Paralela:** Esta abordagem é utilizada quando as plantas selecionadas são conhecidas por suas atividades biológicas a partir do conhecimento tradicional ou etnofarmacológico. A extração, isolamento/purificação dos compostos ativos, é geralmente realizada nas três etapas seguintes:

- 1.1. **Extração:** Inicialmente, pelo menos três frações de extratos, por exemplo, extratos 100% aquoso, 100% etanólico e 50% aquoso-50% etanólico são coletados e avaliados quanto à atividade biológica alvo na triagem primária.
- 1.2. **Fracionamento:** O(s) extrato(s) mais ativo(s) são fracionados em subfrações na sequência de polaridade decrescente de um solvente como butanol, clorofórmio e hexano. As subfrações são ainda avaliadas quanto à atividade biológica.
- 1.3. **Isolamento de Purificação:** A(s) subfração(ões) mais ativa(s) obtida(s) na etapa 2 são submetidas à separação cromatográfica para isolar os compostos de interesse. Cada composto é purificado por meio de técnicas de purificação apropriadas, como cromatografia em coluna, HPLC preparativa, etc..., e rastreado quanto à atividade biológica alvo. As estruturas químicas dos compostos que exibem atividade biológica ideal são elucidadas usando técnicas modernas, como espectroscopia de RMN, espectrometria de massa, LC-MS, etc.

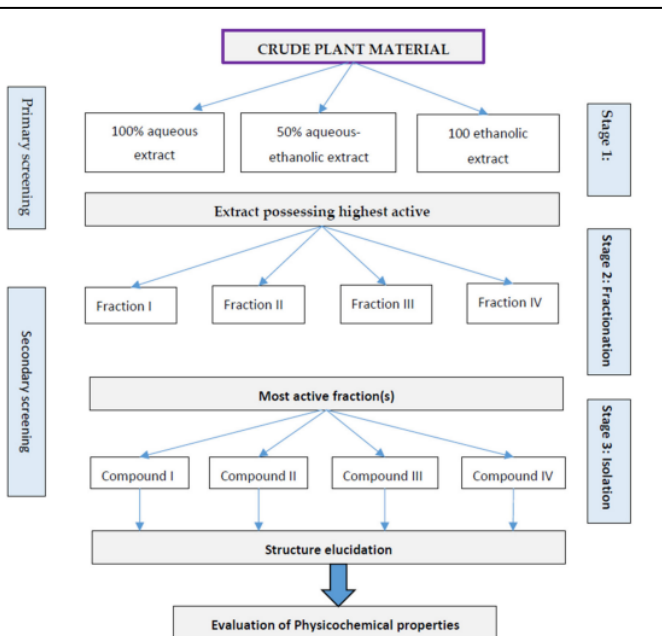
2. **Abordagem Sequencial:** Esta abordagem é usada principalmente para as plantas selecionadas por estratégia de seleção aleatória e a atividade biológica da planta selecionada não é conhecida. O experimento pode ser dividido em duas etapas:

2.1. **Extração e fracionamento:** Nesta etapa, ocorre simultaneamente a extração do material vegetal e o fracionamento dos extratos. As extrações são realizadas nos sistemas de solventes de polaridade crescente e as frações são coletadas de forma sequencial utilizando éter de petróleo ou hexano, clorofórmio, acetado de etila, etanol e água, por exemplo. Todas as frações são rastreadas quanto à atividade biológica alvo.

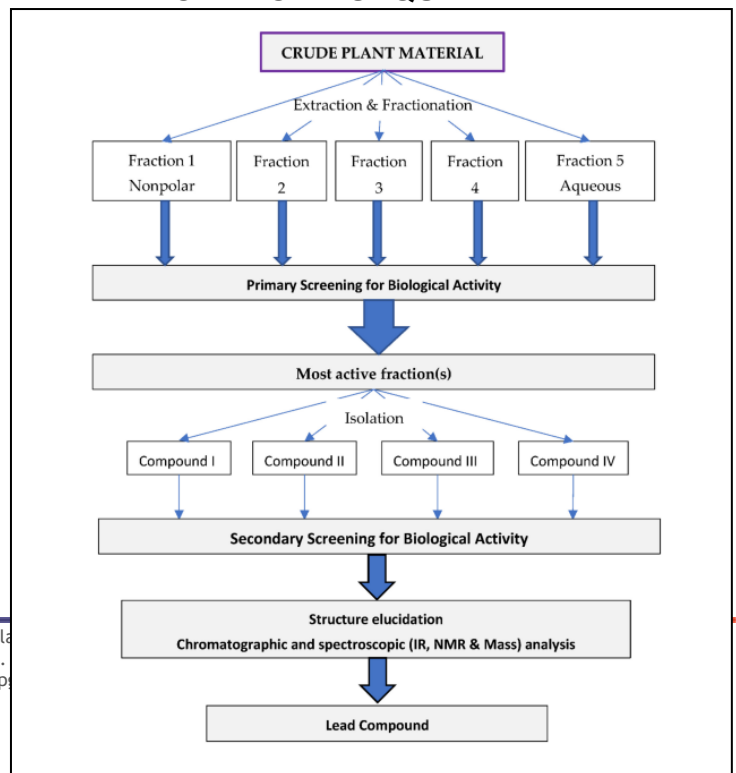
2.2. **Isolamento e Purificação:** As frações do experimento da etapa 1 que possuem maior atividade biológica são selecionadas e os compostos responsáveis pela atividade biológica específica são isolados seguindo as técnicas mencionadas na abordagem anterior. Os compostos isolados são analisados para elucidação da estrutura usando técnicas modernas, como LC-MS, espectroscopia de RMN, espectroscopia FT-IR e espectrometria de massa.

Resumindo através de fluxograma:

ABORDAGEM PARALELA



ABORDAGEM SEQUENCIAL



Questão 5. Baseando-se no conteúdo do artigo “AGAJANIAN, S. et al. Exploring and Learning the Universe of Protein Allostery Using Artificial Intelligence Augmented Biophysical and Computational Approaches. *J. Chem. Inf. Model*, v. 63, p. 1413–1428, 2023.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Emprego de inteligência artificial na compreensão da alosteria de proteínas”, responda:

O AlphaFold (<https://alphafold.ebi.ac.uk/>) concede acesso a mais de 200 milhões de estruturas de proteínas. Segundo os autores, quais as potencialidades deste banco de dados no estudo do alosterismo? Explique suas vantagens e desvantagens. (Valor 2,0 pontos)

PADRÃO DE RESPOSTA. Uma série de análises destacaram as principais deficiências e limitações da tecnologia AF2 na resolução dos iminentes desafios da biologia computacional com a estrutura prevista. Os modelos permanecem estáticos e não conseguem descrever diretamente alterações dinâmicas funcionalmente relevantes nos sistemas proteicos e mecanismos alostéricos de sinalização. Nussinov e colaboradores enfatizaram que para entendimento da regulamentação de mecanismos que as estruturas previstas para AF2 precisam ser acompanhados de seus conjuntos representativos e familiares populações essenciais para a quantificação alostérica. Uma tarefa formidável e ambiciosa que testa os limites da inteligência artificial (AI) tecnologias.

Questão 6. Baseando-se no conteúdo do artigo “AGAJANIAN, S. et al. Exploring and Learning the Universe of Protein Allostery Using Artificial Intelligence Augmented Biophysical and Computational Approaches. *J. Chem. Inf. Model*, v. 63, p. 1413–1428, 2023.” e nos seus conhecimentos sobre a temática “Emprego de inteligência artificial na compreensão da alosteria de proteínas”, responda:

Segundo a Figura 4, os autores propõem um caminho de reação (“path”) para a ativação da proteína Spike. A partir da discussão dos autores demonstre como os domínios desta proteína via alosterismo auxiliam na infecção pelo SARS-CoV-2. (Valor 2,0 pontos)

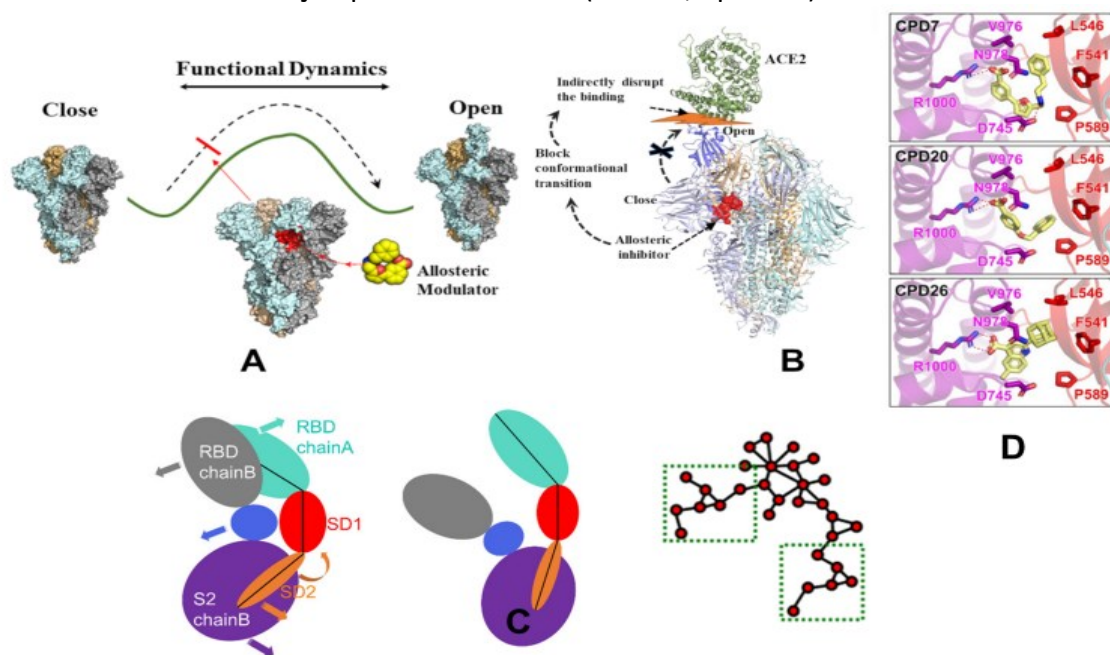


Figure 4. Elucidation of the allosteric binding pockets identified for designing molecular modulators of the S protein (Fonte: AGAJANIAN *et al.*, 2023.)

PADRÃO DE RESPOSTA. Elucidação dos sítios de ligação alostéricos identificadas para o planejamento de moduladores moleculares da proteína S. Um caminho ("path") alostérico que correlaciona o movimento do RBD com o movimento da junção entre os subdomínios SD1 e SD2 da proteína S. Com base nesta descoberta, nós projetamos moduladores alostéricos não-RBD obrigatórios para inibir SARS-CoV-2 proibindo a mudança conformacional da proteína S impedindo a entrada do vírus nas células humanas.

Questão 7. Baseando-se no conteúdo do artigo "AGAJANIAN, S. et al. Exploring and Learning the Universe of Protein Allostery Using Artificial Intelligence Augmented Biophysical and Computational Approaches. *J. Chem. Inf. Model*, v. 63, p. 1413–1428, 2023." e nos seus conhecimentos sobre a temática "Emprego de inteligência artificial na compreensão da alosteria de proteínas", responda:

Os mecanismos de modulação alostérica são abundantes nos processos celulares. Assinale a alternativa que NÃO SE relaciona a este conceito. Justifique sua resposta. (Valor 2,0 pontos)

- A) Mudança conformacional
- B) Modificações a longas distâncias
- C) Sítio ativo**
- D) Rearranjo protéico