

LÍNGUA PORTUGUESA

TEXTO – COMO MUDAR O RUMO

Desde que a humanidade deixou de se preocupar apenas em sobreviver às doenças para garantir um pouco mais de sobrevida na Terra, outro incômodo passou a ter prioridade. Voltando seu olhar ao redor, como se só então pudessem fazê-lo sem medo de contágio, os homens descobriram a pobreza e a terrível desigualdade social. Os que acumularam riqueza só pensavam em amealhar cada vez mais. Os que estavam no pé da pirâmide dificilmente conseguiam subir, a não ser com a ajuda de mãos caridosas.

Diferentemente daqueles que enxergam na ajuda filantrópica a única saída para este dilema milenar, há muitos que acreditam na força e na potência dos seres humanos, desde que lhes seja dada uma chance de se fazer ouvir por quem tem poder e capital.

1. Em função do que é lido no texto, o título "Como mudar o rumo" deve referir-se:
 - (A) à mudança das preocupações da humanidade;
 - (B) à substituição das doenças pelas preocupações sociais;
 - (C) ao comportamento diferente dos que amealharam grandes riquezas;
 - (D) aos que acreditam em algo mais do que a ajuda filantrópica para sanar problemas sociais;
 - (E) ao encaminhamento dos necessitados para a ajuda filantrópica.
2. "Desde que a humanidade deixou de se preocupar apenas em sobreviver às doenças para garantir um pouco mais de sobrevida na Terra, outro incômodo passou a ter prioridade"; a nova forma dessa frase que altera o seu sentido original é:
 - (A) Outro incômodo passou a ter prioridade, desde que a humanidade deixou de se preocupar apenas em sobreviver às doenças para garantir um pouco mais de sobrevida na Terra;
 - (B) Desde que a humanidade deixou de se preocupar apenas em sobreviver às doenças, outro incômodo passou a ter prioridade, para garantir um pouco mais de sobrevida na Terra;
 - (C) Desde que a humanidade deixou de se preocupar, para garantir um pouco mais de sobrevida na Terra, apenas em sobreviver às doenças, outro incômodo passou a ter prioridade;
 - (D) Outro incômodo passou a ter prioridade, desde que a humanidade deixou de se preocupar, para garantir um pouco mais de sobrevida na Terra, apenas em sobreviver às doenças;
 - (E) Desde que a humanidade, para garantir um pouco mais de sobrevida na Terra, deixou de se preocupar apenas em sobreviver às doenças, outro incômodo passou a ter prioridade.
3. "para garantir um pouco mais de sobrevida na Terra"; o significado de "sobrevida" no texto é:
 - (A) prolongamento da vida além de limite dado;
 - (B) tudo o que ocorre em seguida à vida terrena;
 - (C) a continuidade da vida após o desaparecimento de outros;
 - (D) a sobrevivência com qualidade de vida;
 - (E) a continuidade da vida na Terra com poucas espécies que escaparam da extinção.
4. A expressão "ter prioridade" equivale semanticamente a "ser prioritário"; a alternativa abaixo que mostra uma equivalência EQUIVOCADA é:
 - (A) ter pressa = ser apressado;
 - (B) ter problemas = ser problemático;
 - (C) ter dificuldades = ser deficiente;
 - (D) ter preocupações = ser preocupado;
 - (E) ter desinteresse = ser desinteressado.
5. Ao dizer que "outro incômodo passou a ter prioridade", pode-se deduzir que:
 - (A) a situação anterior não era incômoda;
 - (B) passam a existir dois incômodos prioritários;
 - (C) o problema anterior foi solucionado;
 - (D) o incômodo anterior foi momentaneamente esquecido;
 - (E) outro incômodo fez com que o anterior ficasse em segundo plano.
6. "Voltando seu olhar ao redor, os homens descobriram a pobreza..."; a alternativa que mostra uma forma desenvolvida do gerúndio "voltando" que é adequada ao contexto é:
 - (A) antes de voltarem;
 - (B) quando voltaram;
 - (C) se voltassem;
 - (D) apesar de voltarem;
 - (E) embora voltassem.
7. "os homens descobriram a pobreza e a terrível desigualdade social"; a alternativa que mostra uma forma INADEQUADA dessa frase por alterar o seu sentido original é:
 - (A) A pobreza foi descoberta pelos homens, juntamente com a terrível desigualdade social;
 - (B) A pobreza e a terrível desigualdade social foram descobertas pelos homens;
 - (C) A pobreza e a terrível desigualdade social, os homens as descobriram;
 - (D) Os homens descobriram, além da pobreza, a terrível desigualdade social;
 - (E) Pela terrível desigualdade social, os homens descobriram a pobreza.
8. "Os que acumularam riqueza só pensavam em amealhar cada vez mais"; a alternativa que mostra a reescrita dessa mesma frase em que a mudança de posição da palavra só NÃO altera o sentido original é:
 - (A) Só os que acumularam riqueza pensavam em amealhar cada vez mais;
 - (B) Os que só acumularam riqueza, pensavam em amealhar cada vez mais;
 - (C) Os que acumularam só riqueza pensavam em amealhar cada vez mais;
 - (D) Os que acumularam riqueza pensavam só em amealhar cada vez mais;
 - (E) Os que acumularam riqueza pensavam em amealhar só cada vez mais.

9. "Os que estavam ao pé da pirâmide dificilmente conseguiam subir"; os que estão "ao pé da pirâmide" são:
- (A) os desejosos de progredir socialmente;
 - (B) os de classe social mais alta;
 - (C) os que ajudam os demais a subir socialmente;
 - (D) os mais pobres;
 - (E) os que acreditam na força e na potência dos seres humanos.
10. "desde que lhes seja dada uma chance de se fazer ouvir"; o conectivo "desde que" expressa uma:
- (A) condição;
 - (B) situação temporal;
 - (C) comparação;
 - (D) causa;
 - (E) concessão.

BIOQUÍMICA

11. Em mamíferos, a adição de resíduos de monossacarídeos a oligossacarídeos e glicoproteínas requer a ativação do monômero. Como características desta reação podemos citar que:

- I - geralmente o intermediário formado é um nucleosídeo como o UDP-glicosil;
- II - são consumidas 2 ligações fosfato de alta energia, uma do ATP em função da sua hidrólise, formando ADP, e outra do UDP, gerando fosfato inorgânico;
- III - apenas uma ligação fosfato de alta energia é consumida, em função da hidrólise do UDP formando fosfato inorgânico;
- IV - depois da ativação, a reação de adição ocorre espontaneamente.

Assinale a alternativa correta:

- (A) apenas as alternativas II e IV estão corretas;
 - (B) apenas as alternativas I e III estão corretas;
 - (C) apenas as alternativas III e IV estão corretas;
 - (D) apenas as alternativas I e II estão corretas;
 - (E) apenas as alternativas I e IV estão corretas.
12. Sobre as enzimas glicil-transferases, NÃO podemos afirmar que:
- (A) sua atividade geral é a adição de açúcares como galactose, galactosamina ou lactose a um precursor;
 - (B) a adição do glicídeo ao precursor se faz a partir da hexose ligada a um nucleosídeo;
 - (C) estas enzimas são responsáveis pela formação dos antígenos ABH que determinam o grupo sanguíneo ABO;
 - (D) estas enzimas participam da formação de oligossacarídeos que podem conter glicose;
 - (E) os diferentes tipos destas enzimas presentes nas células determinam os diferentes tipos de polissacarídeos formados.
13. Observe as afirmativas abaixo e, em seguida, assinale a alternativa correta.

- I - Embora o glicogênio e a celulose sejam polímeros de D-glicose de massa molecular semelhante, essas moléculas apresentam propriedades físicas completamente diferentes: a celulose é fibrosa e insolúvel em água, enquanto o glicogênio é altamente solúvel.
 - II - as ligações β 1-4 presentes na celulose forçam o polímero para uma conformação estendida que tende a se agregar, havendo formação de pontes de hidrogênio intra a inter-cadeia; no glicogênio, as ligações α 1-4 formam dobras, gerando uma conformação em hélice, e as ramificações expõem muitos grupos hidroxil para o meio aquoso.
- (A) as duas afirmativas estão corretas e a segunda justifica a primeira;
 - (B) as duas afirmativas estão corretas e a segunda não justifica a primeira;
 - (C) a afirmativa I está correta e a II incorreta;
 - (D) a afirmativa I está incorreta e a II correta;
 - (E) as duas afirmativas estão incorretas.

14. A tabela a seguir mostra os passos de purificação da proteína X a partir de um extrato bruto:

Etapa de Purificação	Fração	Proteína		Atividade			Fator de Purificação
		mg	%	Específica mg ⁻¹	Total	%	
	Extrato bruto	2768	100	100	276800	100	1
Sephacryl	S-IV	431	15,6	333	143523	52	
MonoQ pH 7,5	Q-I	59	2,1	667	39353	14	
	Q-II	27	1,0	1667	45009	20	
	Q-III	17	0,6	667	11339	4	
	Q-IV	11	0,4	1250	13750	7	
MonoQ pH 5,5	Proteína X	40	0,2	10000	40000	20	

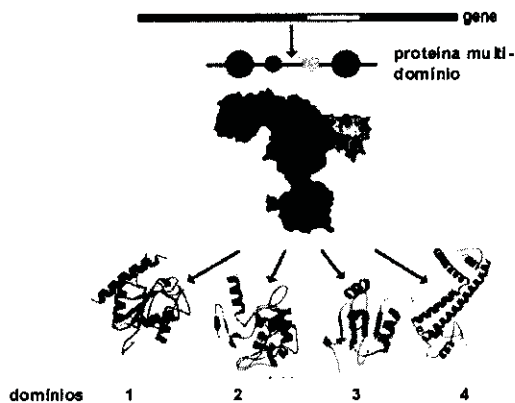
De acordo com os dados mostrados podemos afirmar que:

- I - a proteína foi purificada em 6 etapas, o extrato bruto contém 0,2 % desta proteína e houve recuperação de 20 % da atividade total.
- II - a etapa mais eficiente de purificação foi a última; e na primeira etapa houve a maior perda de atividade.
- III - a proteína foi purificada por cromatografia líquida de troca iônica seguida de 3 etapas de gel filtração.
- IV - os valores aproximados de fator de purificação para as frações na tabela devem ser 3,3 para S-IV; 6,7 para Q-I; 16,7 para Q-II; 6,7 para Q-III; 12,5 para Q-IV; e 100 para Proteína X.
- V - a atividade estudada se encontra dividida em várias frações.
- VI - os valores aproximados de fator de purificação para as frações na tabela devem ser 6,5 para S-IV; 47 para Q-I; 100 para Q-II; 167 para Q-III; 250 para Q-IV; e 500 para Proteína X.

Estão corretos os itens:

- (A) I, II e IV;
 - (B) I, III e IV;
 - (C) II, IV e V;
 - (D) II, V e VI;
 - (E) I, V e VI.
15. As histonas são proteínas que se ligam ao DNA, no núcleo das células eucarióticas. Essas proteínas apresentam um pI bastante alto, em torno de 10,8. Com base nessas informações, podemos concluir que:
- (A) as histonas apresentam um grande número de resíduos de Asp e Glu, que devem ser importantes para a ligação ao DNA através de interações hidrofóbicas;
 - (B) as histonas apresentam um grande número de resíduos de Asp e Glu, que devem ser importantes para a ligação ao DNA através de interações eletrostáticas;
 - (C) as histonas apresentam um grande número de resíduos de Arg e Lis, que devem ser importantes para a ligação ao DNA através de interações hidrofóbicas;
 - (D) as histonas apresentam um grande número de resíduos de Arg e Lis, que devem ser importantes para a ligação ao DNA através de interações eletrostáticas;
 - (E) as histonas apresentam um grande número de resíduos de His, que devem ser importantes para a ligação ao DNA através de interações eletrostáticas.

16. Uma proteína teve sua estrutura determinada por cristalografia de raios-X e mostrou presença de pelo menos quatro domínios globulares diferentes de acordo com a figura abaixo.



Sobre a estrutura desta proteína podemos afirmar que:

- (A) os domínios correspondem a diferentes subunidades (cadeias) que formam a proteína;
- (B) os domínios correspondem aos diferentes arranjos de estrutura secundária observados;
- (C) todos os domínios apresentam α -hélices e fitas β ;
- (D) as fitas β observadas no domínio 3 estão formando uma folha β anti-paralela;
- (E) os domínios estão ligados por pontes dissulfeto.
17. A atividade biológica e o conteúdo de α -hélices e folhas β , foram comparados entre uma proteína e seus cinco diferentes mutantes. Os resultados obtidos estão mostrados na tabela abaixo:

Proteína/mutante	Atividade Biológica (%)	Conteúdo α -hélice (%)	Conteúdo folhas β (%)
Proteína nativa	100	26	36
Arg60Asp	0	26	36
Arg60Lis	100	24	30
Glu 30 Δ Ia	50	10	42
Leu150Pro	100	10	20
Leu40Pro	50	23	43

Com base nesses resultados, podemos afirmar que:

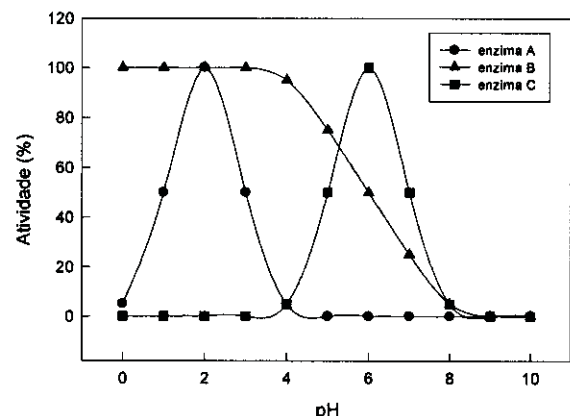
- (A) os resíduos Leu 40, Arg 60 e Glu 30 fazem parte do sítio ativo;
- (B) as Leu 40 e 150 e o Glu 60 participam da formação de α hélices;
- (C) a atividade biológica depende somente da Arg 60 e dos resíduos que fazem parte do sítio ativo;
- (D) somente os resíduos Glu 30 e Leu 150 são importantes para estrutura da proteína;
- (E) interações eletrostáticas com o resíduo 60 são importantes para a atividade biológica.

18. Embora a catálise enzimática seja reversível, uma determinada reação pode parecer irreversível
- (A) se os produtos são muito mais estáveis termodinamicamente do que os reagentes;
- (B) em pHs extremos;
- (C) se o produto acumula;
- (D) em altas concentrações de enzima;
- (E) em condições de equilíbrio.

19. Em 1969, William P. Jencks sugeriu o termo "anticorpos catalíticos" para designar anticorpos capazes de catalisar determinada reação, ou seja, capazes de funcionar como enzimas. O antígeno que deve ser usado para a produção desses anticorpos deve ser análogo ao:

- (A) produto da reação;
- (B) estado de transição;
- (C) sítio ativo;
- (D) substrato da enzima;
- (E) complexo enzima-substrato.

20. Observe no gráfico a seguir o efeito do pH sobre 3 enzimas hipotéticas e assinale a alternativa correta:



- (A) a enzima A apresenta atividade ótima quando a concentração de prótons do meio é quatro vezes maior do que aquela na qual a atividade da enzima C é ótima;
- (B) a enzima C apresenta atividade ótima quando a concentração de prótons do meio é quatro vezes maior do que aquela na qual a atividade da enzima A é ótima;
- (C) a protonação de resíduos de histidinas deve ser necessária para que a enzima B esteja na sua forma ativa;
- (D) a enzima A depende de baixa concentração de prótons para sua atividade;
- (E) o K_m da enzima B é 6.

21. Os ácidos graxos apresentam funções estruturais, regulatórias e energéticas nas células. As funções destas moléculas dependem de suas características estruturais. A respeito destas informações, pode-se afirmar que:

- I - a principal característica estrutural que determina a função dos ácidos graxos é o tamanho da cadeia de carbonos.
- II - a β -oxidação é a principal via de degradação oxidativa dos ácidos graxos e acontece nas mitocôndrias e nos peroxisomos.
- III - os ácidos graxos poli-insaturados das séries omega-3 e omega-6 são precursores de importantes sinalizadores celulares, os eicosanóides.
- IV - os ácidos graxos saturados aumentam a fluidez das membranas celulares.
- V - o único ácido graxo capaz de sofrer β -oxidação é o ácido palmítico, pois é o único transportado para a matriz mitocondrial.

Assinale a alternativa correta:

- (A) as afirmativas I e II estão corretas;
- (B) as afirmativas I e III estão corretas;
- (C) as afirmativas II e III estão corretas;
- (D) as afirmativas IV e V estão corretas;
- (E) todas as afirmativas estão corretas.

22. A oxidação total de uma molécula de glicose tem como produtos finais seis moléculas de CO_2 e seis moléculas de H_2O , liberando uma grande quantidade de energia. No entanto, para que esse processo exotérmico ocorra *in vivo* e haja aproveitamento da energia contida na molécula de glicose são necessárias várias etapas intermediárias. Na primeira etapa da via de metabolização da glicose, a glicólise, ocorre o gasto de duas moléculas de ATP. Observe as afirmativas abaixo:

- I - a energia da oxidação da glicose não pode ser aproveitada se não houver acoplamento com a formação de ligações fosfato de alta energia.
- II - o ATP é usado na fosforilação da glicose.
- III - a fosforilação da glicose impede que a mesma atravesse a membrana da célula onde vai ser metabolizada.
- IV - a fosforilação da glicose vai permitir a atuação da hexoquinase.

Assinale a alternativa correta:

- (A) os itens I, II e IV estão corretos;
- (B) os itens I, II e III estão corretos;
- (C) os itens I e IV estão corretos;
- (D) os itens I, III e IV estão corretos;
- (E) todos os itens estão corretos.

23. A glicólise é a via de degradação da glicose e sua conversão em piruvato. O piruvato formado pode ser oxidado ou reduzido, dependendo do tipo celular e/ou do estado metabólico da célula. A respeito da glicólise em células eucarióticas, é correto afirmar que:

- (A) a redução de piruvato com formação de lactato pode ser estimulada quando a capacidade oxidativa da célula não está sincronizada com a produção de piruvato pela glicólise;
- (B) durante o exercício físico, a redução de piruvato com formação de lactato é estimulada pela alta atividade mitocondrial de oxidação do piruvato e síntese de ATP;
- (C) a oxidação do piruvato com formação de acetil-CoA ocorre em células desprovidas de mitocôndrias, como as hemácias;
- (D) a oxidação de piruvato em CO_2 e H_2O gera uma quantidade de ATP menor do que sua redução a lactato;
- (E) a oxidação de piruvato com conseqüente formação de lactato e regeneração de NAD^+ contribui para a manutenção do estado redox da célula.

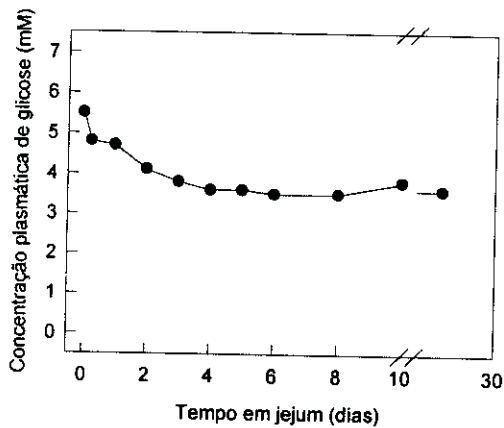
24. A atividade de duas diferentes substâncias, X e Y, foi testada sobre consumo de oxigênio e produção de ATP em mitocôndrias isoladas. Os resultados obtidos mostraram que a substância X diminui o consumo de O_2 e a produção de ATP, enquanto a substância Y aumenta o consumo de O_2 e diminui a produção de ATP. Sabendo-se que todas as substâncias interferem na fosforilação oxidativa, podemos afirmar que:

- (A) X bloqueia o transporte de elétrons e Y é um desacoplador;
- (B) X é um desacoplador e Y bloqueia o transporte de elétrons;
- (C) X inibe a ATP sintase e Y bloqueia o transporte de elétrons;
- (D) X bloqueia o transporte de elétrons e Y estimula o transporte de elétrons;
- (E) X estimula o transporte de elétrons e Y bloqueia a formação do gradiente de prótons.

25. A deficiência em carnitina causa uma série de sintomas clínicos que vão desde câibras recorrentes até fraqueza severa, podendo levar à morte. A via metabólica diretamente comprometida em quadros de deficiência em carnitina é:

- (A) degradação de glicogênio;
- (B) síntese de glicogênio;
- (C) síntese de ácidos graxos;
- (D) formação de corpos cetônicos;
- (E) β -oxidação de ácidos graxos.

26. O gráfico a seguir mostra a variação na glicemia de um indivíduo submetido a um jejum completo. Neste caso, alguns fatores que contribuem para manutenção da concentração sanguínea de glicose relativamente constante. Observe as afirmativas abaixo.



- I - A degradação do glicogênio hepático gera glicose que é liberada na corrente sanguínea.
- II - Todas as células do organismo deixam de consumir a glicose presente no sangue.
- III - A síntese de glicose a partir de precursores não glicídicos, conhecida como gliconeogênese, possibilita a liberação de glicose pelo fígado e pelos rins.
- IV - A gliconeogênese a partir de aminoácidos provenientes da degradação de proteínas estruturais e de ácidos graxos provenientes da mobilização dos triacilgliceróis no tecido adiposo possibilita a liberação de glicose na corrente sanguínea.

Assinale a alternativa correta:

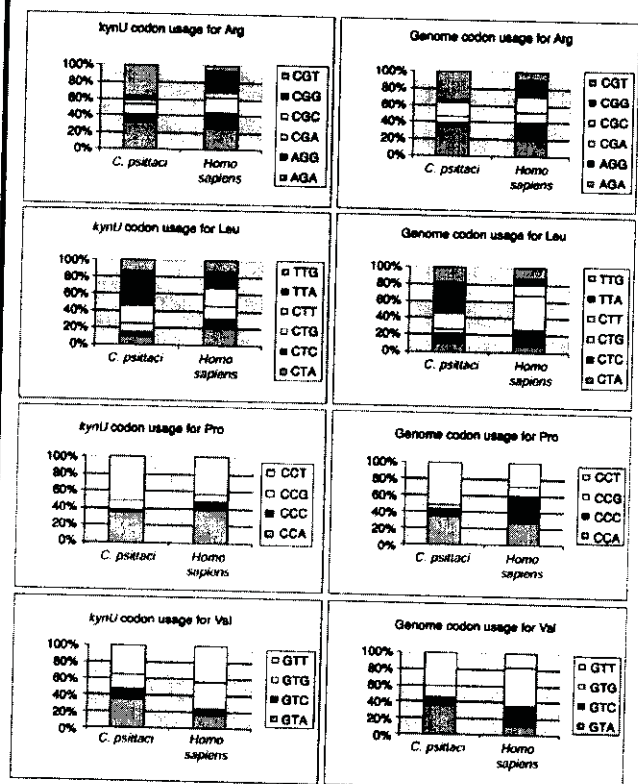
- (A) apenas a alternativa I está correta;
 - (B) as alternativas I e III estão corretas;
 - (C) apenas a alternativa II está correta;
 - (D) as alternativas I e IV estão corretas;
 - (E) as alternativas I, III e IV estão corretas.
27. A origem de características e funções complexas deve ser visualizada preferencialmente como sucessivos eventos de mudanças de uma forma mais simples até o estágio mais complexo. O código genético universal é hoje complexo: lido de três em três bases, com quatro nucleotídeos possíveis, que perfazem 64 possibilidades de códons para 20 aminoácidos codificados. Leia as afirmativas a seguir que versam sobre a origem do código genético:
- I. O código genético sempre teve os mesmos constituintes básicos e os mesmos significados, pois qualquer forma de simplificação do código atual é simplesmente inconcebível biologicamente;
 - II. O código genético inicial era lido de base em base, com cada base significando um único aminoácido. Ou seja, os quatro nucleotídeos significavam apenas quatro aminoácidos. Neste caso, as proteínas iniciais eram três vezes mais longas que as atuais;

- III. O código inicial sempre foi lido de três em três bases, mas apenas uma base significava aminoácidos. Ou seja, o código genético tinha a mesma estrutura, mas era mais degenerado do que o atual.

Estão corretas:

- (A) apenas I;
- (B) apenas II;
- (C) apenas III;
- (D) apenas I e III;
- (E) I, II e III.

28. A tabela abaixo foi retirada de um artigo da *Genomic Biology* publicado em 2002, na comparação do uso diferencial de códons no gene *KynU* e no genoma das espécies *Chlamydia psittaci* e *Homo sapiens*. Leia as afirmativas abaixo, sobre as possíveis conclusões dos autores.



- I. *C. psittaci* e *H. sapiens* apresentam muitas diferenças nos desvios no uso de codon;
- II. Diferenças nas populações de tRNAs da célula são a causa do desvio no uso de códons que, portanto, não mostra diferença entre os genes do genoma;
- III. Códons terminados por pirimidinas tendem a ser mais usados nos aminoácidos Arg e Leu em *Homo sapiens*.

Assinale a alternativa verdadeira:

- (A) apenas a primeira é verdadeira;
- (B) apenas as duas primeiras são verdadeiras;
- (C) as três afirmativas são verdadeiras;
- (D) apenas a primeira e a terceira são verdadeiras;
- (E) apenas a terceira é verdadeira.

29. Sobre o DNA e o RNA, é INCORRETO afirmar que:

- (A) os nucleotídeos estão ligados entre si por ligações covalentes fosfodiéster entre o carbono 5' de um nucleotídeo e o 3' de outro;
- (B) o RNA geralmente é encontrado em fita simples e por pareamento entre regiões de homologia numa mesma molécula pode assumir estruturas espaciais relevantes para seu metabolismo;
- (C) a hélice dupla fita de DNA apresenta uma cavidade maior e menor;
- (D) o mRNA eucariótico sofre no núcleo a adição de 5' CAP, de 3' cauda poli-A em alguns mRNAs e o processo de *splicing* para retirada do éxons;
- (E) a análise comparativa do perfil da população de mRNA de um determinado tecido de um organismo mantido sob dois tratamentos distintos, pode revelar genes com expressão induzida ou reprimida por um determinado tratamento.

30. Sobre a transcrição é correto afirmar que:

- (A) a região promotora é responsável pela ligação dos ribossomos;
- (B) o início de transcrição é determinado pelo codon de início AUG;
- (C) a RNA polimerase pode depender da presença de proteínas regulatórias ativas para iniciar a transcrição;
- (D) ativadores transcricionais se ligam à região operadora para uma regulação negativa da transcrição;
- (E) o término de transcrição é determinado pela degradação da subunidade Sigma da RNA polimerase.

QUIMIOTERAPIA EXPERIMENTAL EM ANTI-TRIPANOSSOMATÍDEOS

31. Escolha a opção a seguir que inclui somente drogas empregadas para o combate a leishmaniose:
- meglumina, estiboglucanato, pentamidinas, anfotericina B;
 - meglumina, sulfacrisoidina, nitrato de prata, anfotericina B;
 - sulfacrisoidina, alopurinol, óxido de zinco, ictamol;
 - sulfacrisoidina, miltefosina, óxido de zinco, irinotecana;
 - miltefosina, óxido de zinco, irinotecana, octreotida.
32. Escolha qual das opções a seguir é FALSA acerca do antimoniato de meglumina é possível dizer que:
- é um composto antimônio pentavalente que é reduzido *in vivo* à uma forma ativa trivalente;
 - sua administração é subcutânea em pacientes adultos;
 - é uma droga amplamente utilizada no tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose mucocutânea;
 - é comercializado no Brasil com o nome de glucantime
 - é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática ou renal graves;
33. Experimentalmente alguns sesquiterpenos tem sido utilizados como drogas anti-Leishmania. Escolha a seguir a opção que contém um mecanismo de ação proposto para tais drogas:
- são moduladores da dihidrofolatoreductase;
 - são moduladores da glicoproteína P;
 - são moduladores da ornitina descarboxilase;
 - são moduladores da produção de AMP cíclico;
 - são moduladores de proteínas G heterotriméricas;
34. Uma estratégia recorrente no desenho racional de drogas seletivas é a identificação de vias metabólicas que ocorrem exclusivamente nas células dos patógenos. Uma diferença fundamental entre mamíferos e protozoários refere-se aos tipos de defesas antioxidantes. Sobre a tripanotona NÃO é correto afirmar:
- Os Kinetoplastida carecem das enzimas glutatona redutase e glutatona peroxidase, dessa forma não dependem desse sistema para efetuarem seu equilíbrio oxidante/antioxidante.
 - A maior parte da glutatona desses organismos é convertida em tripanotona.
 - Esses organismos dependem fundamentalmente desse composto tiólico para efetuarem suas defesas antioxidantes.
 - A tripanotona é gerada por uma via dependente de espermidina.
 - A produção de espermidina ocorre em Leishmania por uma via diferente daquela encontrada em mamíferos.
35. A droga análoga de fosfocolina cujo mecanismo de ação inclui a interferência com a membrana celular da Leishmania no que se refere a fluidez, composição e permeabilidade é:
- anfotericina B;
 - anfotericina B inserida em lipossomos;
 - miltefosina;
 - óxido de zinco;
 - fenotiazina.
36. O sistema de sinalização intracelular via AMPc (AMP cíclico) de kinetoplastídeos é um dos alvos utilizados para desenho de drogas seletivas que permitam o bloqueio do ciclo de vida de tais organismos. Em relação a esse sistema de sinalização as seguintes afirmações não estão corretas, EXCETO:
- os homólogos de adenilato ciclases, phosphodiesterases e proteína quinase A são todos estrutural e funcionalmente similares aos de humanos.
 - a adenilato ciclase é estruturalmente diferente da humana e funciona na verdade como um receptor situado na superfície da célula.
 - a phosphodiesterase é estruturalmente diferente da humana e funciona na verdade como um receptor situado na superfície da célula.
 - a proteína quinase A é ativada por um mecanismo independente de AMPc.
 - todos os alvos intracelulares da proteína quinase A nesse modelo já foram mapeados.
37. A invasão e a sobrevivência no interior dos macrófagos requer por parte dos parasitas Leishmania a capacidade de estabelecer um intricado processo de manipulação das vias de sinalização intracelular da célula hospedeira. A esse respeito podemos dizer que:
- as moléculas gp63 e o lipofosfoglicano (LPG) além de outros receptores de superfície ainda não completamente conhecidos são capazes de distorcer as vias de sinalização celular do macrófago.
 - o lipofosfoglicano (LPG) é o glicoconjugado mais abundante na superfície dos promastigotos de Leishmania e está ligado a membrana celular graças a uma âncora de glicofosfatidilinositol.
 - A modulação da produção de óxido nítrico e a expressão da óxido nítrico sintase indutível são essenciais para o sucesso da infecção de macrófagos por Leishmania.
- As três frases acima estão corretas.
 - Somente a frase I está correta.
 - Somente a frase II está correta.
 - Somente a frase III está correta.
 - Somente as frases I e II estão corretas.

38. Os amastigotos de *Leishmania mexicana* são particularmente ricos em cisteíno proteases (CP). Escolha a frase INCORRETA a seguir acerca dessas enzimas:
- são fatores de virulência importantes para o parasito;
 - são moléculas com potencial para o desenvolvimento de drogas seletivas e eventualmente candidatas ao desenvolvimento de vacinas;
 - possuem papel fundamental no crescimento e sobrevivência dos parasitas quando no interior dos mamíferos;
 - tais enzimas estão envolvidas na capacidade do parasito modular a via de NF-kappaB e a produção de IL-12;
 - doadores de óxido nítrico curiosamente ativam as cisteíno proteases.
39. O desenvolvimento de compostos potencialmente leishmanicidas, direcionados para as cisteíno proteases de superfície do parasita, envolveu vários esforços de pesquisa e entre eles as seguintes estratégias:
- síntese em fase sólida de uma livraria de peptídios contendo grupos triazol;
 - síntese de uma livraria de peptídios contendo uma ligação peptídica reduzida por aminação;
 - síntese de uma livraria de peptídios isoesteres baseada na reação de Diels-Alder;
- apenas I está correta;
 - apenas I e II estão corretas;
 - apenas II e III estão corretas;
 - I, II e III estão corretas;
 - apenas II está correta.
40. São inibidores da tripanotiona redutase com atividade leishmanicida os compostos abaixo, EXCETO:
- antimoniais trivalentes;
 - 2-aminodifenilsulfeto;
 - análogos de espermidina;
 - o antimicrobiano clorexidine;
 - levamisole.
41. A dihidrofolato redutase (DHFR) é uma enzima que catalisa a redução do dihidrofolato em tetrahydrofolato. O tetrahydrofolato por sua vez é um cofator essencial na biosíntese de uma das moléculas precursoras de DNA, o ácido timidílico. Inibidores da DHFR já foram utilizados com sucesso no tratamento de câncer, malária e na infecção por determinadas bactérias. Em tripanosomatídeos como *Leishmania major* a DHFR partilha a mesma cadeia polipeptídica da timidilato sintase (TS). Ou seja, trata-se de uma enzima bifuncional com dois domínios catalíticos diferentes TS e DHFR. Escolha entre as opções a seguir uma droga que NÃO é utilizada para o bloqueio da DHFR em tripanosomatídeos:
- 2,4 diaminoquinazolininas e seus derivados;
 - 2,4 diaminopirimidinas e seus derivados;
 - eosina B;
 - metotrexato;
 - bioacetilpterina.
42. A conclusão do genoma de *Leishmania* permitiu uma série de análises via bioinformática na busca por novos alvos para o bloqueio do ciclo de vida desse organismo patogênico. As proteínas quinases por exemplo, são mediadoras de sinalização intracelular que em função de sua importância no controle de atividades centrais receberam um enorme atenção das indústrias farmacêuticas para o desenvolvimento de drogas seletivas que pudessem ser usadas em terapias humanas. Um ponto chave é que através de genômica funcional sejam encontradas subfamílias de enzimas presentes somente nos patógenos, garantindo um processo terapêutico seletivo e eficiente. De uma forma geral, as proteínas quinases eucarióticas são divididas em dois grandes grupos: as proteínas quinases serina/treonina e as tirosinas quinases. No caso do genoma de *Leishmania* alguns subgrupos de proteínas quinases não estão presentes nesse organismo. Esse certamente é um achado que irá permitir o desenvolvimento de novos mecanismos para o controle deste tripanosomatídeo. Indique entre as opções abaixo qual seria esse grupo de enzimas:
- proteínas quinase A (PKA);
 - proteína quinase cálcio calmodulina (CamK);
 - proteína quinase ciclina dependente (CDK);
 - proteínas quinase ativada por mitógenos (MAPK);
 - tirosinas quinases (TK).
43. O cetoconazol foi uma droga proposta para o bloqueio do crescimento de promastigotos de *Leishmania*. Escolha entre as opções a seguir aquela que descreve corretamente o mecanismo proposto para a ação dessa droga nesse organismo:
- bloqueio do sistema hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase;
 - bloqueio da enzima xantina oxidase;
 - bloqueio da síntese de esteróis;
 - bloqueio da síntese de proteínas;
 - bloqueio da glicosilação de proteínas da superfície do parasita.
44. Diferentes mecanismos de ação já foram propostos para as pentamidinas. Selecione a opção a seguir que contém uma combinação correta de mecanismos já propostos:
- inibição de serino proteases, alteração do metabolismo de poliaminas, inibição das topoisomerases;
 - inibição de proteases aspárticas, bloqueio da glicosilação de proteínas, inibição das RNA polimerases;
 - inibição de cisteíno proteases, bloqueio da acetilação de proteínas, inibição das RNA polimerases.
 - inibição de proteases aspárticas, alteração do metabolismo de poliaminas, inibição das histonas desacetilases.
 - inibição de cisteíno proteases, bloqueio da glicosilação de proteínas, inibição das topoisomerases.

45. A Ordem Kinetoplastida reúne protozoários com um ou dois flagelos que saem do fundo de uma depressão denominada bolsa flagelar. Eles possuem uma só mitocôndria longa, percorrendo todo o corpo celular, que se diferencia parcialmente, junto à base dos flagelos, em uma organela típica – o cinetoplasto – contendo DNA. Algumas drogas desenvolvidas nos últimos anos agem através da perturbação da topologia do DNA. Essencialmente, a maioria dessas drogas são inibidores de topoisomerases, enzimas amplamente envolvidas no controle da topologia do DNA durante os eventos de replicação, transcrição e recombinação etc. O uso de tais drogas está baseado na existência de diferenças estruturais entre topoisomerases de tripanossomatídeos e as humanas. Em geral os inibidores de topoisomerases agem através da estabilização do complexo enzima-substrato bloqueando a reação como um todo. Assim entre as opções a seguir escolha aquela que NÃO representa um inibidor de topoisomerases.

- (A) pentamidina;
- (B) berenil;
- (C) samorin;
- (D) anfotericina B;
- (E) genisteína.

46. Um dos motivos da intensa investigação para a obtenção de novos alvos para o bloqueio da transmissão da *Leishmania* é a compreensão dos mecanismos de sinalização intracelulares modulados pela infecção do parasito nas células do hospedeiro. Um dos pontos importantes é a fagocitose dos promastigotos pelos macrófagos. No interior dessas células o parasita se diferencia em amastigoto de forma arredondada e sem flagelo. Os amastigotos persistem e se replicam no interior do fagolisossomo dos macrófagos que eventualmente se rompem liberando o parasita. Os amastigotos liberados rapidamente infectam outros macrófagos em um ciclo contínuo de re-infecção. De qualquer forma uma grande parte do ciclo de vida do parasita é passada no ambiente hostil fagolisossomo dos macrófagos. Dessa forma o parasita desenvolveu mecanismos capazes de suprimir uma série de funções normais dos macrófagos. Tais mecanismos incluem por exemplo a manipulação das vias de sinalização intracelular do macrófago. Assim indique nas opções a seguir uma via de sinalização intracelular que não sofre manipulação por *Leishmania* enquanto no interior dos macrófagos:

- (A) modulação do cálcio intracelular;
- (B) modulação da atividade proteína quinase C;
- (C) inibição da via JAK/STAT;
- (D) inibição da via de MAPK (proteína quinase ativada por mitógenos);
- (E) ativação da proteína quinase GMPc-dependente.

47. Os antimoniais pentavalentes (Sb^{V}) foram inicialmente utilizados contra leishmaniose acerca de cem anos atrás. O valor clínico de tal terapia, no entanto, está cada vez mais ameaçado em função da resistência a essa droga e a co-infecção com HIV. Paradoxalmente mais se conhece hoje em dia acerca do mecanismo de resistência a essa droga do que acerca de seu modo de ação. Uma das propostas é de que tais drogas interfiram no potencial redox do parasita. Em relação a esse mecanismo leia as afirmações abaixo e escolha entre as opções a seguir:

- I- a forma trivalente dos antimoniais (Sb^{III}) induz o efluxo de tripanotona e glutatona do parasita.
- II- Quantidades significativas desses tióis acumulam-se no interior do parasito na forma de seus respectivos disulfetos.
- III- O balanço líquido desses dois efeitos é a alteração do balanço redox do parasito.
- IV- O mecanismo de redução do antimonial pentavalente ainda permanece desconhecido.

- (A) apenas a frase I está correta;
- (B) apenas a frase II está correta;
- (C) apenas a frase III está correta;
- (D) apenas a frase IV está correta;
- (E) todas as frases estão corretas.

48. A superexpressão da glicoproteína P (PgP) transportadora reduz o acúmulo intracelular de drogas em células cancerosas e protozoários parasitas conferindo o fenótipo de resistência múltipla a drogas (MDR). Tal mecanismo é responsável pela resistência a várias drogas antitripanossomatídeos. As PgPs são bombas ativas que pertencem a superfamília de proteínas com domínios ABC. Assim o desenvolvimento de inibidores seletivos é uma área de pesquisa intensa estimulada pelo fato de que inibidores convencionais das PgPsMDRs de mamíferos serem pouco eficientes em *Leishmania*, por exemplo. Escolha entre as opções abaixo o inibidor mais eficiente das PgPs de *Leishmania*:

- (A) verapamil;
- (B) ciclosporina A;
- (C) sesquiterpenos;
- (D) queleritrina;
- (E) miltefosina.

49. A análise toxicológica de novos fármacos anti-leishmania é um passo fundamental para o lançamento de tais drogas no mercado. A esse respeito escolha entre as opções abaixo os efeitos colaterais classicamente relatados para o glucantime, um antimonial pentavalente:

- (A) náusea, vômito, exantema, dor abdominal, dispnéia.
- (B) náusea, vômito, exantema vertigem, fadiga.
- (C) anorexia, náusea, vômito, icterícia, porfiria.
- (D) anorexia, exantema, dor abdominal, icterícia, porfiria.
- (E) anorexia, náusea, vertigem, fadiga, porfiria.

50. Novas terapias foram introduzidas nos últimos anos para o tratamento de leishmaniose com o uso de drogas como a miltefosina (2002) e a paromomicina (2005-2006). Além disso, resultados recentes indicam que interações in vivo entre algumas drogas podem por sua vez aumentar a potência final dos efeitos terapêuticos. Escolha entre as opções a seguir aquela que apresenta uma associação já testada e bem sucedida de duas drogas para o tratamento da leishmaniose:

- (A) miltefosina e anfotericina B;
- (B) miltefosina e estibogluconato;
- (C) miltefosina e cetoconazol;
- (D) miltefosina e alopurinol;
- (E) miltefosina e sitamaquina.