

Programa de Bioquímica Farmacològica

Llicenciatura de Bioquímica

Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular

Unitat de Bioquímica de Medicina

CURS 2003 - 2004

PROGRAMA DE TEORIA

1. Principis generals de l'acció dels fàrmacs

- 1.1. Antecedents, àmbit i objectius de la Bioquímica Farmacològica
- 1.2. Bases moleculars de l'especificitat dels fàrmacs
 - 1.2.1. Llocs d'acció dels fàrmacs
 - 1.2.2. Definició i classificació dels receptors
 - 1.2.3. Especificitat biològica i especificitat química dels fàrmacs
- 1.3. Relacions estructura-activitat i desenvolupament de nous fàrmacs
 - 1.3.1. Correlació de paràmetres físico-químics amb l'activitat. Estereoselectivitat dels fàrmacs
 - 1.3.2. Anàlisi de la conformació activa dels fàrmacs

2. Aspectes quantitius de la interacció fàrmac-receptor

- 2.1. Resposta a agonistes
 - 2.1.1. Relacions concentració-efecte
 - 2.1.2. Teoria ocupacional. Relació entre EC_{50} i K_D
- 2.2. Antagonisme farmacològic
 - 2.2.1. Antagonisme no degut a la interacció amb receptors
 - 2.2.2. Antagonisme competitiu. Mesura de l'afinitat pels antagonistes
 - 2.2.3. Antagonisme no competitiu i irreversible
- 2.3. Mesura directa de l'ocupació del receptor. Tècniques de fixació de radiol·ligands
 - 2.3.1. Cinètica de la fixació de radiol·ligands
 - 2.3.2. Experiments de saturació. Mesura de K_D i de la concentració de receptors
 - 2.3.3. Experiments de competició. Mesura de l'afinitat per diferents lligands
 - 2.3.4. Aplicacions
- 2.4. Desenvolupament i limitacions de la teoria ocupacional
 - 2.4.1. Agonistes parcials i concepte d'eficàcia
 - 2.4.2. Reserva de receptors. Quantificació. Mesura de l'afinitat pels agonistes
- 2.5. Interacció amb proteïnes multimèriques i amb diferents estats conformacionals del receptor

3. Els receptors i els seus sistemes de transducció de senyals com a llocs d'acció dels fàrmacs.

- 3.1. Introducció
 - 3.1.1. Característiques generals de les principals famílies de receptors.
 - 3.1.2. Alteracions en la sensibilitat dels receptors induïdes per fàrmacs: desensibilització i hipersensibilitat.
- 3.2. Canals iònics. Estructura i llocs d'acció farmacològica.
 - 3.2.1. Famílies de canals iònics.

- 3.2.2. Canals depenents de voltatge de Na^+ , Ca^+ i K^+ .
- 3.2.3. Receptors-canal.
 - Receptor nicotínic de l'acetilcolina, de GABA tipus A i de la glicina.
 - Receptors ionotròpics d'aminoàcids excitadors.
- 3.3. Receptors acoplats a proteïnes G heterotrimèriques.
 - 3.3.1. Estructura dels receptors acoplats a proteïnes G.
 - 3.3.2. Proteïnes G: estructura, cicle d'activació-desactivació i famílies de subunitats.
 - 3.3.3. Efectors de receptors acoplats a proteïnes G.
 - Adenilil ciclases: estructura, isoformes i regulació de la seva activitat.
 - Fosfolipasa C de fosfoinosítids: isoformes, mecanismes d'activació i mecanismes d'acció dels segons missatgers.
 - Generació d'altres mediadors lipídics: fosfolipases D i A_2 , i esfingomielinases.
 - Altres efectors modulats per subunitats de les proteïnes G heterotrimèriques.
- 3.4. Mecanismes de regulació de la sensibilitat de receptors acoplats a proteïnes G.
 - 3.4.1. Regulació a curt i llarg termini: canvis de funcionalitat o en el nombre de receptors.
 - 3.4.2. Paper de les quinases i d'altres proteïnes en la regulació a curt termini.
 - 3.4.3. Regulació de la síntesi i degradació de receptors.
- 3.5. Guanilil ciclases com a efectors de senyals extracel·lulars.
 - 3.5.1. Receptors amb activitat guanilil ciclasa.
 - 3.5.2. Guanilil ciclasa soluble: regulació per òxid nítric. Potencial farmacològic dels donadors d'òxid nítric.
 - 3.5.3. Accions del GMP cíclic. Fosfodiesterases del GMP cíclic i ús farmacològic dels seus inhibidors.
- 3.6. Receptors amb activitat tirosina quinasa.
 - 3.6.1. Característiques estructurals generals.
 - 3.6.2. Vies de transducció: activació de les fosfoinosítid 3-quinases i vies de les quinases mitogèniques.
- 3.7. Receptors intracel·lulars.
 - 3.7.1. La superfamília de receptors d'hormones esteroidees, tiroidees, vitamina D i àcid retinoïc. Mecanismes generals d'actuació.
 - 3.7.2. Dominis estructurals i funcionals dels receptors d'esteroides. Unió al DNA i a l'hormona. Interacció amb fàrmacs.

4. Accions de fàrmacs sobre els sistemes de transport a través de les membranes

- 4.1. Tipus de transport i mecanismes de funcionament
- 4.2. Sistemes de transport específic dels neurotransmissors
 - 4.2.1. Tipus i característiques moleculars
 - 4.2.2. Localització cel·lular dels transportadors
 - 4.2.3. Alteració de la seva funcionalitat per fàrmacs
 - 4.2.3.1. Efectes dels fàrmacs antidepressius

4.2.3.2. Efectes de les drogues d'abús

4.3. Bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa

- 4.3.1. Característiques moleculars i mecanisme de funcionament de la bomba
- 4.3.2. Inhibició per cardiotònics emprats per pal·liar la insuficiència cardíaca

4.4. Bomba de H⁺/K⁺ ATPasa

- 4.4.1. Mecanisme de secreció d'àcid per les cèl·lules parietals de l'estómac
- 4.4.2. Inhibició selectiva per fàrmacs neutralitzadors de la secreció gàstrica àcida

5. Acció dels fàrmacs sobre enzims

5.1. Mecanismes d'acció

- 5.1.1. Inhibició selectiva d'una via metabòlica
- 5.1.2. Inhibició diferencial interespecies
- 5.1.3. Inhibició de cèl·lules especialitzades

5.2. Cinètica de la interacció fàrmac-enzim

- 5.2.1 Inhibició reversible
- 5.2.2 Inhibició irreversible: inhibició de tipus suïcida

6. Metabolisme dels fàrmacs

6.1. Fases del metabolisme dels fàrmacs

- 6.1.1. Reaccions de la Fase I.
- 6.1.2. Reaccions de la Fase II.

6.2. Inducció i inhibició del metabolisme de fàrmacs

6.3. Interrelació entre el metabolisme endògen i el metabolisme dels fàrmacs

6.4 Aspectes moleculars dels enzims implicats en el metabolisme dels fàrmacs: Cytochrome P450, Glutathione S-transferase, UDP-Glucuronosyltransferase

Bibliografia general:

- "Principles of drug action" 3rd. ed., W.B. Pratt & P. Taylor. Churchill Livingstone Inc., New York 1990. Capítols 1 i 2.
- "Proteins, transmitters and synapses", D.G. Nicholls. Blackwell Sci. Pub., London 1994. Capítols 4 i 5.
- "Introduction to drug metabolism", Gibson G.G. & Skett P. Chapman and Hall. London 1994.
- "Receptores para Neurotransmisores", 2ª ed. Jesús A. García Sevilla y Ángel Pazos, eds., Ed. Ediciones en Neurociencias, 2003.

Bibliografía-consulta:

- "Las bases farmacológicas de la terapéutica", 9ª Ed. A. Goodman Gilman, TW. Fui, Rail, A.S. Nies, P. Taylor, Ed. Panamericana. México,1997. Vol I - II
- "Farmacología", H.P. Rang, M.M. Dale, Churchill Livingstone, 1992
- "Farmacologia Humana", 3ª ed, Jesús Florez. 1997
- "Molecular Pharmacology", Terry Kenakin. Blackwell Science, 1997
- "The pharmacological basis of therapeutics", 10th ed. Goodman Gilmans.
- "Molecular Neuropharmacology" A foundation for Clinical Neuroscience. Eric J.Nestler, Steven E. Hymna, Robert C. MalenkaMc Graw-Hill.

BIOQUÍMICA FARMACOLÒGICA

Duració del quadrimestre: 16 de febrer-30 de maig 2004

Començament del curs: 16 de febrer

PROFESSORS

Dra Mercedes Unzeta López (coordinadora)
Dpt. de Bioquímica i de Biologia Molecular, Unitat de Medicina
Ext: 1523

Dr Enrique Claro Izaguirre
Dpt. de Bioquímica i de Biologia Molecular, Unitat de Medicina
Ext: 4150

Dr Fernando Picatoste Ramón
Dpt. de Bioquímica i de Biologia Molecular, Unitat de Medicina
Ext: 1574

Dr Jordi Ortiz de Pablo
Dpt. de Bioquímica i de Biologia Molecular, Unitat de Medicina
Ext: 1625

CLASSES TEÒRIQUES I SEMINARIS

Horari: dilluns, dimecres i dijous d'11:00 a 11:50

Els seminaris són obligatoris i consistiran en presentacions orals per part dels alumnes d'artícles científics relacionats amb la teoria.

CLASSES PRÀCTIQUES

Són dues sessions obligatòries de 4 hores cadascuna, que es realitzaran al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular (Unitat de Bioquímica) i a l'Aula de Microinformàtica de la Facultat de Medicina i consistiran en l'obtenció i anàlisi de dades de fixació de fàrmacs al receptor.

Grups de pràctiques:
3 grups de pràctiques

Dies: 26,27 i 28 d'Abril i 3 de Maig

Horari: 15:00 a 19:00 hores

De forma voluntària es poden realitzar visites, previ acord, al laboratori dels professors encarregats de l'assignatura per al seguiment d'algun dels procediments experimentals utilitzats. Les àrees de treball en els laboratoris són:

- Metabolisme lipídic i apoptosi en neurones i astròcits en cultiu. (E Claro i F Picatoste)
- Mecanismes de transducció del receptor H3 d'histamina cerebral. (J Ortiz)
- Metabolisme d'amines neurotransmissores i l'efecte neuroprotector d'inhibidors de l'activitat MonoaminOxidasa (M. Unzeta)

AVALUACIÓ

El 75 % de la nota final resultarà de l'avaluació d'un examen escrit sobre tota la matèria impartida (teoria i pràctiques), que constarà de 8 preguntes. El 25 % restant s'obtindrà de l'avaluació dels seminaris (assistència, preparació, exposició i participació en la discussió).