

# Programa de Bioquímica Farmacològica

## CURS 2001- 2002

### 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

- Llocs d'acció dels fàrmacs
- Definició i classificació dels receptors
- Especificitat biològica i especificitat química dels fàrmacs

1.3.- Relacions estructura-activitat i desenvolupament de nous fàrmacs

- Correlació de paràmetres físico-químics amb l'activitat. Estereoselectivitat dels fàrmacs
- Anàlisi de la conformació activa dels fàrmacs

#### 2.- Aspectes quantitius de la interacció fàrmac-receptor

2.1. - Resposta a agonistes

- Relacions concentració-efecte
- Teoria ocupacional. Relació entre  $EC_{50}$  i  $K_D$

2.2.- Antagonisme farmacològic

- Antagonisme no degut a la interacció amb receptors
- Antagonisme competitiu. Mesura de l'afinitat pels antagonistes
- Antagonisme no competitiu i irreversible

2.3.- Mesura directa de l'ocupació del receptor. Tècniques de fixació de radiol·ligands

- Cinètica de la fixació de radiol·ligands
- Experiments de saturació. Mesura de  $K_D$  i de la concentració de receptors
- Experiments de competició. Mesura de l'afinitat per diferents lligands
- Aplicacions

#### 2.4.- Desenvolupament i limitacions de la teoria ocupacional

- Agonistes parcials i concepte d'eficàcia
- 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. Receptors-canal i canals iònics depenents de voltatge. Estructura i llocs d'acció farmacològica.

3.2.1. Receptor nicotínic de l'acetil colina, de GABA tipus A i de la glicina.

3.2.2. Receptors ionotòpics d'aminoàcids excitadors.

3.3.3. Canals depenents de voltatge de  $Na^+$ ,  $Ca^{+}$  i  $K^+$ .

#### 3.3. Receptors acoplats a proteïnes G heterotrimèriques.

3.3.1. Estructura de receptors acoplats a proteïnes G.

3.3.2. Estructura i cicle d'activació-desactivació de les proteïnes G.

3.3.3. Tipus de subunitats i efectors funcionals de les proteïnes G.

### 3.4. Efectors de receptors acoplats a proteïnes G (I): adenilil ciclases.

- 3.4.1. Isoformes i característiques moleculars de les adenilil ciclases
- 3.4.2. Regulació de l'activitat de les adenilil ciclases
- 3.4.3. Terminació de l'acció de l'AMP cíclic: fosfodiesterases

### 3.5. Efectors de receptors acoplats a proteïnes G: fosfolipases

- 3.5.1. Isoformes i mecanismes d'estimulació de la fosfolipasa C de fosfoinosítids
- 3.5.2. Mecanisme d'acció de l'inositol-1,4,5- trifosfat: receptor de IP<sub>3</sub>. Acoplament entre el buidat de reservoris intracel·lulars i l'entrada de calci.
- 3.5.3. El diacilglicerol com a segon missatger. Estructura i regulació diferencial de les diferents isoformes de proteïna quinasa C.
- 3.5.4. Fonts alternatives de diacilglicerol: fosfolipases de fosfatidil colina. Regulació de la fosfolipasa D.
- 3.5.5. Generació d'altres mediadors lipídics: fosfolipasa A<sub>2</sub> i esfingomielinases.

### 3.6. Mecanismes de regulació de la sensibilitat de receptors acoplats a proteïnes G.

- 3.6.1. Regulació a curt i llarg termini: canvis de funcionalitat o en el nombre de receptors.
- 3.6.2. Paper de les quinases específiques (família GRK), de les arrestines i de les quinases dependents de nucleòtids cíclics en la regulació a curt termini.
- 3.6.3. Regulació de la síntesi i degradació de receptors.

### 3.7. L'òxid nítric com a missatger intra-i intercel·lular.

- 3.7.1. Propietats i principals accions fisiològiques.
- 3.7.2. Òxid nítric sintases (NOS): reacció catalitzada, isoformes i mecanismes d'estimulació.
- 3.7.3. Activació de la guanilil ciclasa soluble. Altres fonts de GMP cíclic: receptors amb activitat guanilil ciclasa. Terminació de l'acció del GMP cíclic: fosfodiesterases.

3.7.4. Altres dianes moleculars de l'òxid nítric.

3.7.5. Potencial farmacològic dels donadors d'òxid nítric, dels inhibidors de les NOS i dels enzims del metabolisme del GMP cíclic.

3.8. Receptors amb activitat tirosina quinasa.

3.8.1. Característiques estructurals generals. Subfamílies: motius estructurals més comuns en el domini extracel·lular.

3.8.2. Dimerització, transfosforil·lació i recrutament de proteïnes citosòliques. Dominis característics de les proteïnes implicades en la transducció de senyals.

3.9. Receptors intracel·lulars.

3.9.1. La superfamília de receptors d'hormones esteroidees, tiroidees, vitamina D i àcid retinoïc. Mecanismes generals d'actuació.

3.9.2. Dominis estructurals i funcionals dels receptors d'esteroides. Unió al DNA i a l'hormona. Interacció amb fàrmacs.

4.- Acció dels fàrmacs sobre sistemes de transport

4.1.- Sistemes de transport: generalitats, tipus i interès terapèutic

4.2.- Sistemes de transport específic dels neurotransmissors

- Característiques moleculars i estructurals

- Alteració de la seva funcionalitat per fàrmacs: els antidepressius tricíclics i les drogues d'abús

4.3.- Bomba d'H<sup>+</sup> Na ATPasa: inhibició per fàrmacs neutralitzadors de la secrecció gàstrica àcida

4.4.- Bomba de Na<sup>+</sup> K ATPasa: inhibició per cardiotònics

5.-Acció dels fàrmacs mediat per enzims

5.1. - Mecanismes d'acció

- Inhibició selectiva d'una via metabòlica

- Inhibició diferencial interespecies
- Inhibició de cèl.lules especialitzades

## 5.2.-Cinètica de la interacció fàrmac-enzim

## 6.- Metabolisme dels fàrmacs

### 6.1.- Fases del metabolisme dels fàrmacs i sistemes enzimàtics implicats

- Enzims implicats en la Fase I: oxidases de funció mixta dependents del citocrom P<sub>450</sub> i altres oxidases
- Enzims implicats en la Fase II: conjugacions catalitzades per transferases

### 6.2.- Interrelació entre el metabolisme endògen i el metabolisme dels fàrmacs

## 7.- Inducció i inhibició del metabolisme de fàrmacs

### 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 synapsis" 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.

### Bibliografia-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 De. Jesús Florez. 1997
- "Molecular Pharmacology", 1997 - Terry Kenaku. Blackwell Science.
- "The pharmacological basis of therapeutics". 10<sup>th</sup>. Ed. Goodman & Gilmans



# BIOQUÍMICA FARMACOLÒGICA

**Duració del quadrimestre:** 18 de febrer-31 de maig 2002

**Començament del curs:** 18 de febrer

## PROFESSORS

Fernando Picatoste

Dpt. de Bioquímica i de Biologia Molecular, Unitat de Medicina

Ext: 1574

Enrique Claro

Dpt. de Bioquímica i de Biologia Molecular, Unitat de Medicina

Ext: 1574

Mercedes Unzeta (Coordinadora)

Dpt. de Bioquímica i de Biologia Molecular, Unitat de Medicina

Ext: 1523

## CLASSES TEÒRIQUES I SEMINARIS

**Horari:** dilluns, dimecres i dijous d'11:00 a 12:00

**Aula:** C3b/012

Els seminaris es realitzaran una vegada s'hagi acabat la teoria. Els seminaris són obligatoris i consistiran en presentacions orals per part dels alumnes d'articles científics relacionats amb la teoria.

## CLASSES PRÀCTIQUES

Són obligatòries i consistiran en tres sessions de 4 hores cadascuna, que es realitzaran a l'Aula de Microinformàtica de la Facultat de Medicina i consistiran en l'elaboració de resultats experimentals.

Grups de pràctiques:

1 grup de pràctiques

Horari: 14:00 a 17:00 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:

- Estimulació de fosfolipases C i D en teixit nerviós. Lab: F. Picatoste.
- Sistema òxid nítric/GMP cíclic en neurones i cèl·lules glials en cultiu. Lab: A. García
- Cinètica de la interacció fàrmacs-sistemes de recaptació neuronal. Lab: 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). El 25 % restant s'obtindrà de l'avaluació dels seminaris (assistència, preparació, exposició i participació en la discussió).