



Universitat Autònoma de Barcelona

**TITULACIÓ:** Bioquímica

**NOM DE L'ASSIGNATURA:** 20175 Bioquímica farmacològica

**CURS:** 2002/2003

**CRÈDITS:** 6

## **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 dependents 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 ionotròpics d'aminoàcids excitadors.

3.2.3. Canals dependents de voltatge de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+1}$   $\text{K}^+$ .

**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  $\text{IP}_3$ . 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  $\text{A}_2$  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 secreció 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**

#### **A. 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.

#### **B. De 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
- Farmacología 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

## **CLASSES TEÒRIQUES I SEMINARIS**

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'artícles científics relacionats amb la teoria.

## **CLASSES PRÀCTIQUES**

Són obligatòries i consistiran en l'elaboració de resultats experimentals.

De forma voluntària es poden realitzar visites, previ acord, al laboratori dels professors encarregats de l'assignatura per al seguiment d'alguns dels procediments experimentals utilitzats.

## **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).