

Programa de Bioquímica Farmacològica

Llicenciatura de Bioquímica

Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular

Unitat de Bioquímica de Medicina  
CURS 2006- 2007

## 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
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
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 dependents 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 ionotrópics d'aminoàcids excitadors.
      - Receptors de calci intracel·lulars
  - 3.3. Receptors acoplats a proteïnes G heterotrimeriques.
    - 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 ciclastes: 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 altres efectors i canals modulats per subunitats de les proteïnes G heterotrimeriques.
    - 3.3.4. Mecanismes de regulació de la sensibilitat de receptors acoplats a proteïnes G.
      - Regulació a curt i llarg termini: canvis de funcionalitat o en el nombre de receptors.
      - Regulació de la síntesi i degradació de receptors.
  - 3.5. Guanilil ciclastes com a efectors de senyals extracel·lulars.
    - 3.5.1. Receptors amb activitat guanilil ciclasta.
    - 3.5.2. Guanilil ciclasta soluble i la seva regulació per òxid nítric.
    - 3.5.3. Accions del GMP cíclic. Fosfodiesterases del GMP cíclic.
  - 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, vies de les quinases mitogèniques i fosfolipasa C gamma.
    - 3.6.3. Receptors acoplats a activitats tirosina quinasa.

- 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, localització cel·lular i característiques moleculars
    - 4.2.2. Alteració de la seva funcionalitat per fàrmacs
      - 4.2.2.1. Efectes de les drogues d'abús
      - 4.2.2.2. Efectes dels fàrmacs antidepressius
  - 4.3. Bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa
    - 4.3.1. Característiques moleculars i mecanisme de funcionament de la bomba
    - 4.3.2. Inhibició per cardiotònics emprats per paliar la insuficiència cardíaca
  - 4.4. Bomba de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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 sùcida
  - 5.3. Mecanismes d'acció de l'aspirina, paracetamol i ibuprofè
6. Absorció, transport i metabolisme dels fàrmacs
  - 6.1. Vies d'administració
  - 6.2. Transport i distribució dels fàrmacs
  - 6.3. Fases del metabolisme dels fàrmacs
    - 6.3.1. Reaccions de la Fase I.
    - 6.3.2. Reaccions de la Fase II.
  - 6.4. Inducció i inhibició del metabolisme de fàrmacs
  - 6.5. Interrelació entre el metabolisme endògen i el metabolisme dels fàrmacs
  - 6.6 Aspectes moleculars dels enzims implicats en el metabolisme dels fàrmacs: Citocrom P450, Glutathion-S-transferasa, UDP-Glucuronosil-transferasa

#### Bibliografia general:

- "Principles of Drug Action" 3rd. ed., W.B. Pratt & P. Taylor. Churchill Livingstone Inc., New York 1990. Capítols 1 i 2.
- "Farmacología", H.P. Rang, M.M. Dale, Churchill Livingstone, 1992
- "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.
- E Claro (2006) Analyzing ligand depletion in a saturation equilibrium binding experiment. Biochemistry and Molecular Biology Education, Vol. 34, pp. 428-431.

#### 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 Humana", 3ª ed, Jesús Florez. 1997
- "Molecular Pharmacology", Terry Kenakin. Blackwell Science, 1997
- "The pharmacological basis of therapeutics", 10<sup>th</sup> ed. Goodman Gilmans.
- "Molecular Neuropharmacology" A foundation for Clinical Neuroscience. Eric J. Nestler, Steven E. Hymna, Robert C. Malenka Mc Graw-Hill. 2001

**Duració del quadrimestre:** 19 de febrer-1 de juny 2007

**Començament del curs:** 19 de febrer

### **PROFESSORS**

- Dr Enrique Claro Izaguirre (Coordinador)

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

Tel: 93581 4150 Despatx M2/114

- Dra Roser Masgrau Juanola

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

Tel: 93581 4278 Despatx M2/117

- Dr Jordi Ortiz de Pablo

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

Tel: 93581 4827 Despatx M2/113

### **CLASSES TEÒRIQUES I DE PROBLEMES**

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

**Aula** C5-012

### **CLASSES PRÀCTIQUES**

Són dues sessions obligatòries de 4 hores, que es realitzaran al Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Unitat de Bioquímica de Medicina (Laboratori M2-003) i a l'Aula de Microinformàtica de la Facultat de Medicina (Aula M3-318) i consistiran en l'obtenció i anàlisi de dades de fixació de fàrmacs a un receptor.

Grups de pràctiques: 2 grups de pràctiques

Grup 1: 26 i 28 de Març; Grup 2: 27 i 29 de Març

**Horari:** 15:00 a 19:00 hores

**Aula :** Laboratori M2-003 (26 i 27 de Març) i Aula d'informàtica M3-318 (28 i 29 de Març)

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 de fosfatidilcolina: implicació en apoptosi i secreció (E Claro)
- Senyalització de calci mediada per NAADP (R Masgrau)
- Mecanismes de transducció del receptor H3 d'histamina cerebral i implicació en trastorns addictius. (J Ortiz)

### **SEMINARIS**

De forma voluntària, es podran presentar seminaris en horari de classe. Consistiran en presentacions orals d'articles científics relacionats amb la teoria.

### **AVALUACIÓ**

El 85 % de la nota final resultarà de l'avaluació d'un examen escrit de 9 preguntes sobre la matèria impartida, incloent-hi els continguts exposats per alumnes en els seminaris. El 15 % restant s'obtindrà de l'avaluació d'una memòria escrita sobre les pràctiques, que s'haurà de presentar abans del final de les classes (31 de maig).

Ocasionalment es faran examens curts (10-15 minuts) en horari de classe. No és obligatori fer-los. La mitjana de les qualificacions d'aquestes proves valdra un 10% de la nota final **només si serveix per millorar**.

Igualment, per als alumnes que hagin presentat seminari, la qualificació d'aquest valdra un 10% de la nota final **només si serveix per millorar**.