

PROGRAMA ANALÍTICO DE LA ASIGNATURA QUÍMICA BIOLÓGICA DE LA CARRERA DE MEDICINA

Aprobado por Res CD Nro 2586 del 1 de Octubre de 2014

UNIDAD I

BIOQUIMICA DE MACROMOLECULAS

- a) Biomoléculas: Características químicas y funcionales de la unión entre átomos. Componentes celulares básicos, hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos y nucleótidos; relación de su estructura con la función celular.
- b) El agua como componente mayoritario de los fluidos biológicos: Propiedades físico-químicas y su relación con la solubilidad de los distintos solutos del espacio intra- y extracelular.
- c) Estructura y Función de las proteínas
Proteínas globulares. Niveles de organización: Estructuras primaria, secundaria, supersecundaria, terciaria y cuaternaria. Aplicaciones clínicas (Priones, enfermedad de Alzheimer). Moléculas que colaboran al plegamiento de las proteínas. Modificaciones post transduccionales. Desnaturalización de las proteínas.
Proteínas fibrosas: Colágeno. Queratinas. Inmunoglobulinas. Proteínas transportadoras de oxígeno: mioglobina, hemoglobina. Efecto Bohr.
- d) Compartimentalización celular. Características bioquímicas de las membranas, componentes lipídicos, proteicos y glúcidos Función de cada uno de ellos. Importancia de la composición de lípidos de membrana en la funcionalidad celular.

UNIDAD II

BIOENERGETICA, ENZIMAS Y BIOQUIMICA MITOCONDRIAL

- a) Conceptos de termodinámica aplicada a la Bioquímica: Termodinámica. Energía. Tipos de energía en juego en los sistemas biológicos. Universos, sistema y entorno. Primer principio de la termodinámica. Transformaciones energéticas en los organismos vivos. Segundo Principio de la termodinámica. Entropía. Energía libre y trabajo útil en sistemas biológicos. Criterio de espontaneidad. Sistemas acoplados. Naturaleza aditiva de los cambios de energía libre en una vía metabólica. Utilización de los enlaces de alta energía del ATP para realizar trabajo. Compuestos de reacciones de óxido-reducción. Conceptos básicos de metabolismo. Utilización de combustibles. Comparación de catabolismo con anabolismo.

b) Enzimas

Enzimas I: Función de las enzimas. Mecanismo de acción Especificidad enzimática. Cofactores o agentes auxiliares. Isoenzimas. Expresión cuantitativa de las actividades enzimáticas, Unidades Internacionales y Katal. Influencia de la temperatura, pH y concentración de sustrato sobre la actividad enzimática Cinética enzimática. Parámetros cinéticos de una enzima: K_M y V_{max} . Métodos gráficos para su determinación experimental. Representación de Lineweaver y Burk y Michaelis-Menten. Importancia fisiológica de estos parámetros. Inhibidores competitivos y no-competitivos. Ejercitación sobre estos parámetros. Aplicación de estos conceptos para el desarrollo racional de nuevos agentes terapéuticos. Cofactores, coenzimas y metales esenciales.

Enzimas II: Regulación de la actividad enzimática. Proenzimas. Enzimas alostéricas. Regulación por modificación covalente. Inducción y represión enzimática. Inhibición por producto. Isozimas. Ejercitación sobre estos parámetros. Enzimas séricas: su importancia en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardiovasculares, pancreáticas, óseas y hepáticas. Casos Clínicos relacionados a Infarto agudo de miocardio, hepatitis aguda y pancreatitis aguda.

c) Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa.

Obtención de energía a partir de combustible metabólico: respiración celular. Cadena de transporte de electrones. Componentes y procesos de transferencia de electrones. Patologías que involucran componentes de la cadena respiratoria: mitocondriopatías y mutaciones del ADN mitocondrial. Inhibidores y desacoplantes de la cadena respiratoria. Bases bioquímicas del infarto de miocardio.

Producción mitocondrial de energía, características bioquímicas y funcionales de la ATP sintasa. Síntesis de ATP y su relación con agentes desacoplantes e inhibidores del transporte de electrones.

Casos Clínicos referidos a agentes inhibidores y desacoplantes: Intoxicación por ácido acetilsalicílico y sepsis.

d) Ciclo de los ácidos tricarboxílicos

Reacción de la piruvato deshidrogenasa. Regulación de la piruvato deshidrogenasa. Ciclo de ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs). Balance energético del ciclo de Krebs. Regulación del ciclo de Krebs. Reacciones anapleróticas. Aplicación clínica de falta de oxigenación tisular en relación a regulación metabólica de cadena de transporte de electrones y ciclo de Krebs: infarto agudo de miocardio.

e) Toxicidad del oxígeno

Aspectos generales:

Radicales libres del oxígeno: orígenes, fuentes celulares. Daño oxidativo inducido por especies reactivas del oxígeno a biomoléculas: lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y glúcidos. Sistemas de defensa contra el daño oxidativo: antioxidantes, enzimas. Sistemas de reparación de daños. Óxido nítrico: origen, funciones biológicas, papel del óxido nítrico en procesos fisiológicos y patológicos.

Aspectos médicos:

Daño oxidativo inducido por radiaciones, isquemia-reperfusión, deficiencias enzimáticas, agentes tóxicos. Métodos de determinación de especies reactivas del oxígeno: su importancia.

UNIDAD III

BIOLOGIA MOLECULAR I: ACIDOS NUCLEICOS Y SEÑALIZACION INTRACELULAR

a) Metabolismo de Nucleótidos

Aspectos generales:

Biosíntesis *de novo* de ribonucleótidos de purinas y pirimidinas. Regulación del camino biosintético. Recuperación de bases: su importancia desde el punto de vista del ahorro energético. Degradación de purinas y pirimidinas. Biosíntesis de desoxirribonucleótidos: papel de la ribonucleótido reductasa. Síntesis de dTMP a partir de dUMP.

Aspectos médicos:

Inhibición de la síntesis de nucleótidos como herramienta para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Antagonistas de glutamina. Antifolatos: su importancia en el tratamiento del cáncer y de infecciones bacterianas. Antimetabolitos y su uso en cáncer y enfermedades virales.

Enfermedades relacionadas con el metabolismo de nucleótidos. Gota: causas, síntomas, tratamiento del ataque agudo de gota y de la gota metabólica y renal. Síndrome de Lesch-Nyhan: etiología, tratamiento. Aciduriaorótica: etiología, tratamiento.

b) Control de la Actividad Genética I

Función de los ácidos nucleicos. Bases químicas de la división celular. Bases bioquímicas de la regulación del ciclo celular, ciclinas, proteínas quinasas dependiente de ciclina y puntos de chequeo (checkpoints). Genómica y proteómica. Regulación de la transcripción. Mecanismo de corte y empalme alternativo.

c) Control de la Actividad Genética II

Sistema de síntesis, reparación y recombinación del ADN. Factores de crecimiento. Clasificación y mecanismo de acción. Bases bioquímicas de las mutaciones. Bases bioquímicas y genéticas del cáncer. Protooncogenes y oncogenes. Cáncer hereditario. Biología molecular del cáncer hereditario. Bases bioquímicas de las enfermedades oncohematológicas.

d) Señales químicas entre células

Transducción de señales biológicas. Concepto de receptor. Receptor de membrana. Estructura y función. Genes que codifican para receptores. Proteína G. Enzimas

generadoras de segundos mensajeros. Segundos mensajeros. Proceso de fosfo-defosforilación de proteínas. Serina-treonina quinasas. Tirosinas quinasas. Proteínas fosfatasas. Patologías involucradas con receptores. Señales de transducción. Proteína G y fosforilación. Receptores con actividad de tirosinas quinasas. Comunicación Célula a célula intracelular.

e) Neuroquímica molecular

Catecolaminas, unión a receptores y mecanismos de señalización intracelular. Dopamina y enfermedad de Parkinson. Envejecimiento neuronal y enfermedad de Alzheimer. Procesamiento de la proteína precursora del amiloide, rol de las secretasas alfa, beta y gamma. Placa senil e hiperfosforilación de tau. Estructura del receptor nicotínico y su papel en la Miastenia gravis. Estructura de receptores para glutamato, mecanismos moleculares de la excitotoxicidad. Neurotrofinas y receptores con actividad de tirosina quinasa. Estructura molecular de los priones, priones infectivos y priones por mutaciones genéticas del gen. Enfermedad de Creutzfeld-Jacob.

Ejercitación de Casos Clínicos: Neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y Miastenia Gravis.

UNIDAD IV

BIOLOGIA MOLECULAR II. PROTEINAS, AMINOACIDOS Y SUS DERIVADOS, LAS PROTEINAS COMO RECEPTORES

a) Biosíntesis de proteínas

Características del código genético. Mutaciones. Aplicaciones clínicas. Hemoglobinopatías.

Características de los ARNm, ARNt y ARNr. Iniciación de la traducción. Terminación. Regulación de la traducción. Aplicaciones clínicas: antibióticos. Interferón.

Tráfico intracelular de Proteínas. Hipótesis de la señal. Movimiento de transporte en vesículas. Degradación de Proteínas.

b) Introducción al metabolismo de aminoácidos

Balance Nitrogenado. Aminoácidos esenciales y no esenciales. Reacciones de catabolismo de aminoácidos. Pérdida del grupo amino. Reacciones de transaminación. Desaminación oxidativa. Otras reacciones de desaminación. Reacciones de fijación del grupo amino. El ciclo de la urea. Regulación del ciclo de la urea. Relación entre el ciclo de la urea y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Destino de los esqueletos carbonados de los aminoácidos: aminoácidos glucogénicos y cetogénicos. Metabolismo de los aminoácidos en los diferentes tejidos: intestino, hígado, músculo, riñón, sistema nervioso, sangre. Integración del metabolismo de aminoácidos en estados de ayuno y saciedad.

c) Conversión de aminoácidos a productos especializados. Hiperamonemias.

Síntesis y funciones de la S-adenosil metionina: su importancia en la síntesis de poliaminas. Inhibidores de la síntesis de poliaminas: su empleo en parasitosis. Síntesis y funciones de la Carnitina y Creatina.

Metabolismo de la Fenilalanina: vía catabólica normal, alteraciones genéticas (fenicetonuria, alcaptonuria). Catecolaminas: síntesis, degradación. Melaninas.

Hormonas tiroideas.

Metabolismo de la Histidina: formación de histamina.

Metabolismo del Glutamato: formación de GABA y glutamina.

Metabolismo del Triptofano: formación de serotonina, melatonina y ácido nicotínico.

Hemoproteínas y Nucleótidos como derivados de aminoácidos.

Glutation: síntesis e importancia como agente antioxidante. Ciclo del gammaglutamilo.

Hiperamonemias: causas adquiridas y genéticas. Importancia de la flora bacteriana intestinal como fuente de amoníaco. Papel de la disminución de neurotransmisores excitatorios de la generación de falsos neurotransmisores y del exceso de neurotransmisores inhibitorios en el origen de la encefalopatía hepática. Tratamientos.

d) Derivados de aminoácidos con actividad hormonal. Hormonas tiroideas.

Importancia de la tiroides en las diferentes etapas de la vida. Hormonas tiroideas.

Metabolismo del iodo. Biosíntesis de las hormonas. Almacenamiento. Secreción.

Hormonas en sangre: proteínas transportadoras, sus características y regulación.

Metabolismo de las hormonas tiroideas. Papel de los tejidos periféricos. Mecanismos de acción: receptores nucleares, efectos no genómicos. Acciones de las hormonas tiroideas.

Regulación tiroidea: TSH y factores de crecimiento. Autorregulación tiroidea. Tiroides y medio gráfico. Aplicaciones clínicas: bocio endémico y esporádico. Situación en nuestro país. Prevención. Hipotiroidismo neonatal. Hipo e hiperfunción.

e) Proteínas receptoras de hormonas esteroides

Comparación del mecanismo de acción de hormonas proteicas y esteroides. Superfamilia de receptores nucleares. Dominios y Dedos de zinc. Translocación nuclear, fosforilación, rol de chaperonas. Acciones genómicas y no-genómicas.

Aplicaciones clínicas: Expresión clínica de las mutaciones en los receptores: raquitismo resistente a la vitamina D, resistencia androgénica y testículo feminizante, resistencia familiar a los glucocorticoides Isoformas de los receptores. Presencia de receptores en cáncer de mama y antiestrógenos. Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs).

UNIDAD V

MÉTODOS DE LABORATORIO EN BIOQUÍMICA MÉDICA

a) El laboratorio clínico

Nociones de radioactividad. Técnicas de radiocompetición proteica para la determinación de hormonas, metabolitos y fármacos. Radioinmunoensayo. IRMA, DELFIA, ELISA, Bioensayo.

Aplicación de ELISA en el laboratorio: Chagatest

Obtención de anticuerpos monoclonales y policlonales. Técnica del hibridoma.

El laboratorio clínico en la práctica.

Trabajo práctico de sangre normal y patológica, orina normal y patológica.

Determinación de glucemia, colesterolemia, uremia. Aplicación Clínica: Diabetes Mellitus.

b) Métodos bioquímicos para el estudio de las proteínas

Métodos de determinación, separación y análisis de proteínas. Método de Bradford. Filtración a través de columna de Sephadex.

Proteínas plasmáticas. Electroforesis. Proteinograma normal y patológico. Se ejemplifican alteraciones del proteinograma en Infección Aguda, Infección Crónica, Cirrosis hepática, Mieloma Múltiple y Síndrome Nefrótico.

c) Métodos bioquímicos para el estudio de ácidos nucleicos.

Secuenciación del ADN. Recombinación del ADN. Aislamiento y manipulación. Elaboración de moléculas quiméricas. Genoteca. Reacción en cadena de la polimerasa. Mapeo genético. Análisis de la ascendencia. Diagnóstico prenatal. Terapia génica. Aplicación a una proteína particular: insulina

Aplicación al laboratorio clínico:

 Detección de polimorfismos que contienen regiones altamente variables (VNTR).

Huellas digitales de ADN. Aplicación en Medicina Forense, filiación.

 Detección de polimorfismos en el largo de los fragmentos de restricción (RFLP) y su aplicación en Anemia Falciforme.

d) Métodos bioquímicos para la separación de lípidos: Lipidograma normal y patológico.

UNIDAD VI

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

a) Glucógeno

La glucosa y los ácidos grasos como fuentes de energía para los distintos tejidos. El glucógeno, forma de almacenamiento de la glucosa. Funciones del glucógeno muscular y del glucógeno hepático. Glucogenolisis. Mecanismo. Enzimas e intermediarios

involucrados. Regulación alostérica, covalente y genómica de la síntesis y degradación del glucógeno. Regulación del metabolismo del glucógeno en hígado por los niveles de glucosa sanguíneos y por insulina y glucagón. Regulación por adrenalina y calcio. Regulación del metabolismo del glucógeno en músculo. Enfermedades relacionadas con la síntesis y degradación del glucógeno.

Aplicación Clínica: Enfermedad de Von Gierke.

b) Glucólisis y gluconeogénesis

Mecanismo, enzimas e intermediarios. Tejidos involucrados. Sustratos gluconeogénicos y su origen. Regulación alostérica, covalente y genómica de las vías glucolíticas y glucogénicas. Participación del glucagón, insulina y cortisol sobre estos mecanismos regulatorios.

Vía de las pentosas. Descripción de la vía y enzimas involucradas. Importancia de la misma. Tejidos donde ocurre y regulación hormonal. Metabolismo de galactosa. Galactosemias. Caso Clínico.

c) Regulación del combustible metabólico.

Homeostasis metabólica: regulación hormonal por insulina, glucagón y otras hormonas. Regulación de la glucemia. Niveles de glucosa en sangre en post-ingesta y en ayuno temprano, prolongado e inanición. Destino de la glucosa dietaria en el hígado y tejidos periféricos. Integración del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos en ayuno y post-ingesta.

Aplicaciones Clínicas: Diabetes Mellitus dependiente y no dependiente de insulina. Diagnóstico y Monitoreo del paciente diabético: relación entre valores de glucemia, test de fructosamina y hemoglobina glicosilada. Curva de Tolerancia Oral a la glucosa (CTOG).

UNIDAD VII

METABOLISMO DE LIPIDOS

a) Metabolismo de los ácidos grasos

Síntesis de ácidos grasos. Regulación de la ácido graso sintetasa. Lipogénesis. Lipólisis. Generación de energía a partir de ácidos grasos y cuerpos cetónicos. Beta-oxidación. Oxidación de ácidos grasos de cadena impar y no saturados. Oxidación de ácidos grasos en peroxisomas. Metabolismo de cuerpos cetónicos: cetólisis, cetogénesis. Cetoacidosis.

b) Metabolismo de lípidos complejos

Fosfoglicéridos y esfingolípidos. Metabolismo, distribución tisular y celular y función. Esfingolipidosis más frecuentes y bases moleculares de las mismas.

Prostaglandinas y leucotrienos: funciones en la reproducción, dolor, inflamación, fiebre, coagulación.

Fosfolipasa A2 y ciclooxigenasa como blanco de acción de fármacos antiinflamatorios.

c) Colesterol

Estructura. Propiedades físicas y químicas. Biosíntesis de colesterol. Regulación de la síntesis de colesterol. Relación entre el colesterol y las lipoproteínas. Síntesis de ácidos biliares. Regulación de la colesterolemia. Empleo clínico de inhibidores de la síntesis del colesterol.

d) Transporte de lípidos. Lipoproteínas plasmáticas.

Lipoproteínas, su estructura y función. Composición y características de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL), de alta densidad (HDL) y de muy alta densidad (VHDL). Métodos de estudio de las mismas, electroforesis y ultracentrifugación. Origen y metabolismo. Enzimas relacionadas con este último aspecto: lipoprotein lipasa, lecitín colesterol aciltransferasa y acilCoA colesterol aciltransferasa. Dislipoproteinemias: clasificación, etiopatogenia y diagnóstico. Receptores de lipoproteínas y su relación con la aterosclerosis.

Aplicaciones Clínicas: hipercolesterolemia familiar e hipertrigliceridemia. Índice de Castelli. Lipoproteína a (Lpa) y LDL modificadas.

e) Biosíntesis de hormonas esteroides y Vitamina D

Biosíntesis de vitamina D. Regulación por luz ultravioleta y de la enzima 1 hidroxilasa renal. Biosíntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides. Cadena del citocromo P450. Conjugación y reducción hepática del cortisol. Metabolitos urinarios. Mecanismo molecular de acción del ACTH y papel de la proteína Star. Deficiencia congénita de la proteína Star. Biosíntesis de andrógenos, regulación, metabolitos urinarios. Rol de la 5 reductasa y síntesis de dihidrotestosterona: inhibidores de la 5 alfa reductasa en hipertrofia prostática. Biosíntesis de los estrógenos, regulación de la aromatasa, teoría de las 2 células. Inhibición de la aromatasa en cánceres hormono-dependientes. Metabolitos de los estrógenos. Biosíntesis de progesterona, metabolitos y su importancia clínica. Transporte en plasma de las hormonas esteroides. Función de las hormonas esteroides en las distintas etapas de la vida.

Aplicaciones Clínicas:

Hiperplasia Suprarrenal Congénita: deficiencia de 17 alfa hidroxilasa y 21 alfa hidroxilasa

Hipercorticoidismo: enfermedad de Cushing

Hipocorticoidismo: enfermedad de Addison.

UNIDAD VIII

BIOQUIMICA INTEGRADA. REGULACION DEL METABOLISMO

a) Bioquímica de la digestión

Nutrientes. Valor calórico de los alimentos. Dieta equilibrada. Enzimas del tracto digestivo. Bilis: composición, importancia de sus componentes. Sales biliares: biosíntesis, funciones. Proenzimas: mecanismos de activación. Síntesis de ácido clorhídrico. Digestión y absorción de hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Regulación. Quilomicrones. Regulación de la digestión. Aplicaciones clínicas: síndromes de malabsorción, cólera, úlcera gástrica, alteraciones de la motilidad. Análisis de la materia fecal. Aplicaciones Clínicas: Intolerancia a la lactosa y síndrome de malabsorción.

b) Integración metabólica

Interrelación entre el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos. Pasos regulatorios bioquímicos. Mecanismos bioquímicos de adaptación en situaciones de ayuno y post-prandial. Cambios metabólicos, papel de las hormonas. Complicaciones agudas de la diabetes. Coma cetoacidótico. Complicaciones crónicas de la diabetes. Glicosilación no enzimática de las proteínas. Hemoglobina glicosilada: utilidad clínica. Alteraciones lipídicas. Bases bioquímicas de las alteraciones renales, oculares, arteriales, cardíacas y de los nervios periféricos. Alcoholismo. Metabolismo del etanol. Interacción entre el metabolismo del etanol y el de otros fármacos. Alteraciones de los diferentes metabolismos en el alcoholismo crónico. Ejemplos clínicos. Cambios metabólicos en el embarazo y lactancia.

c) Metabolismo del Hemo

Estructura de porfirinógenos y porfirinas. Síntesis de hemo. Aplicaciones clínicas. Porfirias. Metabolismo del Hierro. Regulación de la transferencia del hierro a los tejidos. Patologías asociadas a una sobrecarga de hierro. Degradación de los eritrocitos. Catabolismo del Hemo. Bases bioquímicas de las ictericias.

d) Metabolismo del calcio, fósforo y magnesio

Distribución en los diferentes tejidos, transporte en sangre. Papel del riñón Calcificación del hueso: mecanismos bioquímicos. Regulación. Vitamina D. Parathormona. Calcitonina. Biosíntesis y mecanismos de acción. Otras hormonas que participan de la regulación del metabolismo fosfocálcico: mecanismos. Mecanismos de regulación en la hipocalcemia e hipercalcemia. Aplicaciones clínicas: raquitismo, osteoporosis, osteomalacia.

e) Fundamentos bioquímicos de nutrición y vitaminas

Funciones de los alimentos. Requerimiento de agua en la alimentación. Requerimiento energético. Proteínas. Valor biológico. Balance nitrogenado. Hidratos de carbono. Lípidos. Proporción de macronutrientes en la dieta equilibrada. Biodisponibilidad. Regulación de la ingesta.

Vitaminas: Vitaminas hidrosolubles y liposolubles. Participación e importancia de las vitaminas en las distintas vías metabólicas. Biosíntesis y metabolismo. Mecanismo de acción. Bases bioquímicas y moleculares de las avitaminosis.