CURSO ACADÉMICO 2005/2006

PROGRAMA DE BIOQUÍMICA, BIOLOGÍA MOLECULAR Y FISIOLOGÍA GENERAL

SECCIÓN I: Biomoléculas

(29 Septiembre – 5 Octubre)

Tema 1 ***Concepto de Bioquímica.*** El origen de la Bioquímica como Ciencia experimental y cuantitativa. El método científico en las Ciencias experimentales y de la observación. El diseño experimental. Relación de la Bioquímica con otras Ciencias. Importancia de la Bioquímica dentro del contexto de las Ciencias Biomédicas. La acumulación de conocimientos y las fuentes bibliográficas de la Bioquímica. Los conceptos básicos de la Bioquímica moderna.

Tema 2 ***El agua y los iones en los seres vivos y la naturaleza.*** Características físico-químicas idóneas del agua como medio biológico: estructura, momento dipolar, calor específico, densidad, conductividad y viscosidad. Concepto de disolución: expresión de la concentración de las disoluciones. Electrólitos y macromoléculas en disolución. Composición química de los espacios extracelular e intracelular. Evolución del concepto de ácidos y bases: producto iónico del agua. Ecuación de Henderson-Hasselbach. El pH en los fluidos y secreciones corporales.

Tema 3 ***La composición química de los seres vivos: biomoléculas y niveles de organización.*** Bioelementos: constituyentes inorgánicos de los seres vivos. Definición de los principales tipos de biomoléculas. Especialización de las biomoléculas. Idoneidad de las biomoléculas: composición de los seres vivos. Características de la materia viva. Las células y los compartimentos intracelulares. Organización de las células eucariotas y procariotas.

SECCIÓN II: Proteínas

(6 Octubre – 21 Octubre)

Tema 4 ***Introducción al estudio de las proteínas.*** Estudio estructural de los aminoácidos. Descubrimiento de los aminoácidos. Estructura química de los aminoácidos constituyentes de las proteínas. Clasificación de los aminoácidos y códigos de abreviación. Propiedades físicas y comportamiento ácido-base. Funciones de las cadenas laterales. Aminoácidos esenciales y no esenciales. El enlace peptídico: características estructurales. El descubrimiento de la composición y carácter macromolecular de las proteínas. Niveles estructurales de organización: tamaño y conformación. Relaciones estructura-función: proteínas fibrosas y globulares. Composición en aminoácidos. Otros constituyentes de las proteínas. Proteínas conjugadas.

Tema 5 ***Propiedades de las proteínas en disolución: purificación y caracterización.*** Peso molecular, estructura y solubilidad de las proteínas. Factores físico-químicos que afectan la solubilidad: pH, temperatura y fuerza iónica. Punto isoeléctrico. Determinación del PM. Desnaturalización: agentes físicos y químicos. Renaturalización. Purificación de proteínas: estrategias. Criterios de pureza: electroforesis.

Tema 6 ***Estudio de la estructura primaria de las proteínas.*** Concepto de composición y secuencia. Abundancia relativa de los aminoácidos y composición no estequiométrica de las proteínas. Aproximaciones experimentales al estudio de la secuencia: hidrólisis de péptidos, determinación de los extremos C y N terminal. Degradación de Edman. Mapas peptídicos. Importancia biológica de la estructura primaria: desnaturalización y renaturalización Importancia de los cambios puntuales. Secuencias conservadas y filogenia de las proteínas: familias y superfamilias. Consecuencias estructurales y funcionales.

Tema 7 ***Conformación de las proteínas.*** Importancia de la estructura del enlace peptídico: flexibilidad La estructura primaria como condicionante de los niveles estructurales superiores. Puentes de hidrógeno, puentes disulfuro y otros tipos de interacción molecular en la estabilización estructural de las proteínas. Estructura secundaria: α-hélice, estructuras ß (hoja plegada ß y giro ß). Estructura supersecundaria: α-α, ß-ß, llave griega y ß-α-ß. Dominios estructurales y dominios funcionales: conservación filogenética. Dominios SH2, SHC, PH, de unión al DNA e inmunoglobulinas (IgG) Clasificación estructural de los dominios: α, ß y α/ß. Estructura cuaternaria: concepto de oligómero, monómero y subunidad. Papel de las proteínas chaperonas en el plegamiento

Tema 8 ***Estudio estructural y funcional de algunas proteínas.*** Relaciones estructura-función. Estructura y función de las proteínas fibrosas: queratinas, colágeno y elastina. Mioglobina. Hemoglobina: composición en subunidades y monómeros. Analogías y diferencias entre mioglobina y hemoglobina. Tipos de hemoglobina normal y anormal: anemia falciforme y talasemias. Significado evolutivo de mioglobina y hemoglobina. Factores que afectan la unión del O_2 a la hemoglobina: pH, 2,3 difosfoglicerato. Implicaciones fisiológicas. Unión del O_2 a la hemoglobina fetal. Recambio de gases en los organismos superiores.

SECCIÓN III: Enzimas

(24 Octubre – 11 Noviembre)

Tema 9 ***Introducción al estudio de los enzimas.*** El equilibrio químico: avance de la reacción. Estudio energético del proceso. Energía de activación. Constante de equilibrio. Catálisis homogénea y heterogénea. Espontaneidad de las reacciones químicas y estado estacionario. Naturaleza química y función de los enzimas. Características de la catálisis enzimática: especificidad de la unión enzima-sustrato y modelos que la explican. Factores que contribuyen a la eficacia catalítica de los enzimas. Catálisis covalente. Catálisis ácido-base. Factores de tensión en la catálisis enzimática: relación entre conformación y actividad catalítica. Pruebas experimentales de la existencia del centro activo. Analogías y diferencias con otras interacciones no covalentes. Clasificación de los enzimas. Vitaminas y coenzimas.

Tema 10 ***Cinética enzimática: aspectos cuantitativos.*** Determinación cuantitativa de la actividad enzimática. Influencia del entorno sobre la actividad enzimática: efecto del pH y la temperatura. Condiciones óptimas de ensayo y unidades: actividad específica y número de recambio. Cinética de la reacción enzimática monosustrato. Reacciones con dos o más sustratos: mecanismos básicos. Dependencia de las concentraciones del enzima y del sustrato. Aproximación de Michaelis y Menten. Estado estacionario de Briggs y Haldane. Significado de las constantes Km, Vmax, Kcat y Kcat/Km. Representaciones gráficas. Linealización de Lineweaver-Burk. Representación de Eadie-Hofstee.

Tema 11 ***Regulación de la actividad enzimática.*** Importancia de la inhibición enzimática como mecanismo de control en los sistemas biológicos. La inhibición enzimática reversible: competitiva, no competitiva y acompetitiva. Representaciones gráficas. La inhibición competitiva como modelo de la terapéutica farmacológica: ejemplos. Inhibición irreversible. Sustratos suicidas: aplicaciones terapéuticas.

Tema 12 ***Otros mecanismos de regulación de la actividad enzimática.*** Proteínas multienzimáticas. Proteínas bifuncionales. Isoenzimas. Concepto de alosterismo y cooperatividad. Modelo alostérico concertado. Modelo secuencial. Modificación covalente de enzimas. Cascadas de actividad enzimática. Proteína quinasas (PKA, PKC, PKB) y fosfatasas. Regiones reguladoras pseudosustrato. Las secuencias homólogas de proteínas quinasas. Proteolisis: Ubiquitinización, ciclinas, caspasas. Proteínas constitutivas e inducibles. Expresión y recambio enzimático.

Tema 13 ***Generalización del concepto de unión entre ligandos reguladores.*** Función de reconocimiento de las proteínas de membrana. Receptores. Concepto de ligando: definiciones. Analogía entre la interacción enzima-sustrato y otras interacciones biológicas: bases estructurales y físico-químicas. Naturaleza no covalente de la unión hormona-receptor. Receptores relevantes: afinidad, especificidad, saturabilidad y reversibilidad. Representaciones gráficas. Curvas de saturación y representación de Scatchard. Lugares de unión y cooperatividad. Agonistas y antagonistas: relaciones estructura-función. La interacción antígeno-anticuerpo. Unión de proteínas al DNA. Aplicaciones analíticas de la unión antígeno-anticuerpo: radioinmunoensayo, ELISA y western-blot.

Tema 14 ***Composición, estructura y función de las membranas.*** Composición de la membrana: lípidos y proteínas. Micelas y bicapas. Arquitectura de la membrana: Asimetría y diversidad en la composición lipídica. La membrana como soporte aislante a las moléculas polares. Importancia farmacológica. Las proteínas de membrana. Inserción de las proteínas de membrana. Anclaje de proteínas extracelulares. Anclaje de proteínas intracelulares. Proteínas transmembranales: Diagramas de hidrofobicidad. Enzimas de membrana: AC. Canales iónicos. Transportadores. Función de las fosfolipasas: PLA2, PLC, PLD y esfingomielinasa. Las proteínas G heterotriméricas.

SECCIÓN IV: Biología Molecular

(14 Noviembre – 22 Diciembre)

Tema 15 ***Los ácidos nucleicos como material genético.*** Perspectiva histórica. Estructura química del DNA. Modelo de Watson-Crick. El dogma central de la Biología molecular. Colinearidad de genes y proteínas. Variantes conformacionales Z, B y A. Propiedades físicas: desnaturalización y renaturalización del DNA. DNA circular y estructuras superenrolladas. Organización del DNA en procariotas: linealidad, continuidad y solapamiento. Organización del genoma eucariota: exones e intrones. DNA repetitivo y moderadamente repetitivo. Activación y expresión de genes. Complejos DNA-histonas. Nucleosomas, cromatina y cromosoma. Regiones especializadas del cromosoma: centrómeros y telómeros.

Tema 16 ***Replicación del DNA.*** Replicación semiconservativa del DNA. Propiedades de las DNA-polimerasas. Actividad endonucleasa. Cebador y molde. Otros enzimas necesarios para la replicación: helicasa, topoisomerasa, ligasa etc. Orígenes de replicación. Síntesis discontinua: los primosomas. Complejidad estructural y movilidad. Hebra conductora y retardada. Fragmentos de Okazaki y replicación 5´→3´. Replicones y reorganización de la estructura de los nucleosomas. Replicación de telómeros: la telomerasa como transcriptasa inversa. Replicación en procariotas.

Tema 17 ***Modificación y reparación del DNA.*** Los inhibidores de la replicación: agentes intercalantes, inhibidores de los enzimas, inhibidores de la síntesis de dNTP. Agentes físicos y químicos que alteran el DNA. Sustitución de nucleótidos: transiciones y transversiones de bases. Reparación *in situ* de bases dañadas: fotorreactivación y alquilación de proteínas. Reparación por escisión y recombinación.

Tema 18 ***Transcripción del RNA.*** Estructura química y clases de RNA: mRNA, rRNA, tRNA. RNA de partículas de ribonucleoproteínas. Estructura del RNA eucariótico. Importancia filogenética del RNA ribosómico. RNA mitocondrial. El RNA como portador transitorio de la información genética. RNA polimerasa: composición en subunidades. RNA polimerasas I, II y III. Factores de transcripción y señal de terminación. Importancia de la RNA polimerasa en la transcripción de genes que codifican proteínas y snRNP5. Factor TATA. Inhibidores de la RNA polimerasa II: α-amanitina. Susceptibilidad diferencial de las RNA polimerasas I y III. Transcripción del RNA ribosómico: RNA polimerasa I. La RNA polimerasa III y la transcripción del tRNA y 5S RNA. Transcripción en procariotas.

Tema 19 ***Control de la expresión génica en eucariotas (I).*** Ensamblaje de la RNA polimerasa. Elementos de control *trans*. Factores de transcripción: dominios funcionales y motivos de unión al DNA. Homodímeros y heterodimerización como base de la regulación. Regulación por fosforilación. Interacciones con el complejo de iniciación de la RNA polimerasa II. Los receptores de hormonas esteroides y factores de transcripción regulados por receptores de membrana. Activación y represión de la transcripción.

Tema 20 ***Control de la expresión génica en eucariotas (II).*** La expresión génica como responsable de la diferenciación celular en organismos superiores. Importancia de la regulación de la transcripción. Papel de la metilación de bases. Represión general de la transcripción por nucleosomas. Hipersensibilidad a Dnasa I. Represores eucariotas. Regulación del procesamiento y transporte de mRNA. Control de la actividad de productos génicos (compartimentalización). Intensificadores y promotores.

Tema 21 ***Maduración del RNA y control post-transcripcional.*** Experimentos que demostraron la existencia de un procesamiento post-transcripcional. Alteración de la transcripción: importancia del plegamiento del RNA. Papel del ribosoma en eucariotas. Maduración diferencial del RNA en eucariotas. Ruptura y ligado de exones Secuencia de consenso de ruptura del intrón: sitio dador (5') y aceptor (3'). Partículas "ribonucleoproteicas": Ruptura autocatalítica del RNA: intrones I y II. Factor TATA y formación del casquete Transporte del RNA maduro. Poliadenilización del tránscrito en 3'. Estabilidad del mRNA: regulación. Proteínas ligadoras.

Tema 22 ***El código genético y la síntesis de proteínas.*** Descubrimiento del código genético. Degeneración del código. Marco de lectura. Codones de puntuación (iniciación y terminación). Especificidad direccional. Codones mitocondriales. Interacción codón-anticodón. Excepciones. Activación de aminoácidos: especificidad de las aminoacil-tRNA sintetasas. La maquinaria de la síntesis proteica: ribosomas. Factores de iniciación. Ciclo de elongación: unión de los aminoacil-tRNA, formación del enlace peptídico y traslocación. Terminación de la síntesis proteica. Mecanismo de acción de los antibióticos. Consecuencias de las mutaciones. Antibióticos útiles en investigación. Síntesis proteica mitocondrial.

Tema 23 ***Modificaciones post-traduccionales de las proteínas.*** Rotura proteolítica de las cadenas polipeptídicas. Los péptidos señal y la partícula de reconocimiento. Transito por el aparato de Golgi. Glicosilación y modificación covalente de proteínas por lípidos. Otras modificaciones de las cadenas laterales de los aminoácidos

SECCIÓN V: Comunicación intercelular

(9 Enero – 17 Marzo)

Tema 24 ***Ligandos reguladores y comunicación intercelular.*** Tipos de comunicación entre células: endocrina, paracrina, autocrina y neuromoduladora. Mecanismos largos, cortos y ultracortos de regulación de la secreción hormonal. Tipos de ligandos reguladoras: hormonas liposolubles e hidrosolubles. Circulación de hormonas hidrosolubles y liposolubles: proteínas de transporte. Neurotransmisores. Factores de crecimiento: particularidades respecto a las hormonas. Citoquinas. Conservación y diversidad filogenética de los ligandos reguladores. Células secretoras: características morfofuncionales. Respuestas a las señales extracelulares: diferenciación, proliferación y muerte celular programada.

Tema 25 ***Receptores intracelulares: estructura y ligandos que los activan.*** Hormonas liposolubles. Transportadores sanguíneos. Características generales de la superfamilia del receptor de esteroides. Receptores intracelulares largos (hormonas esteroides) y cortos (hormonas tiroideas, vitamina D_3 y ácido retinoico).

Elementos estructurales de la unión al ligando. Cambios conformacionales en los motivos de activación. Localización citosólica (glucocorticoides) y nuclear. Papel de las proteínas chaperonas (*hsp*) en el mantenimiento del receptor en su estado de máxima afinidad por el ligando.

Tema 26 ***Mecanismos de acción de los receptores intracelulares.*** Los receptores intracelulares como factores de transcripción. El motivo conservado de "dedos de cinc". Elementos de respuesta a hormonas. Formación de homodímeros activos (receptores largos) y heterodímeros activos (receptores cortos). Mecanismos de especificidad tisular y génica. Co-activadores y co-represores en la acción de los receptores nucleares. Receptores huérfanos.

Tema 27 ***Receptores de membrana: clasificación estructural y funcional.*** Tipos de receptores de membrana: dominios estructurales y funcionales. La superfamilia de receptores serpentina con siete dominios

transmembranales: papel de las proteínas G heterotriméricas. El receptor β-adrenérgico. Otros receptores con dominios transmembranales: el receptor nicotínico y el receptor de glutamato. La superfamília de receptores con actividad intrínseca de tirosina quinasa: Criterios de clasificación. Papel de la dimerización del receptor. Transfosforilación. Los receptores (tipo I y II) de la familia del factor de crecimiento transformante (TGFβ). La superfamilia del receptor de citoquinas. El caso particular de la hormona de crecimiento, prolactina y leptina. La familia de los receptores del factor necrótico tumoral. El caso particular de los receptores de la IL-1β.

Tema 28 ***Activación de receptores serpentina acoplados a proteínas G heterotriméricas*** Diagramas de hidrofobicidad de los receptores con siete dominios transmembranales. Estructura del sitio de unión de ligandos. Motivos estructurales de interacción con las proteínas G. Estructura de las proteínas G. Actividad GTPasa y su significado. Interacción con el receptor. Ciclo vital de las proteínas G. Efectores: tipos y acciones. Papel biológico de las proteínas G: amplificación, regulación y especificidad. Desensibilización de la señal: Mecanismos homólogos y heterólogos. Papel de las quinasas GRKs. Regulación del número de receptores de membrana: internalización y fosforilación de receptores. Implicaciones fisiológicas.

Tema 29 ***Señalización por nucleótidos cíclicos como segundos mensajeros.*** Síntesis y degradación del AMPc: Adenilato ciclasa: estructura y regulación. Isoformas de adenilato ciclasa. Isoformas de fosfodiesterasas y su regulación. Dianas intracelulares del cAMP. La familia de la proteína quinasa A (PKA): subunidades reguladoras y localización celular. Acciones citosólicas de PKA. Translocación nuclear y fosforilación de CREB (proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc). La actividad guanilato ciclasa (GC) de membrana. Activación de la GC soluble por óxido nítrico. Proteínas quinasas activadas por cGMP.

Tema 30 ***Señalización mediada por Ca^{2+} intracelular y quinasas modulables por Ca^{2+}.*** Fosfolipasa C (PLCß) y fosfatidil-inositoles. Recambio de fosfoinosítidos e inositoles-fosfato. Las dos vías de señalización activadas por PLC: IP_3-Ca^{2+} y DAG/PKC. Papel del Ca^{2+} como segundo mensajero. Homeostasis intracelular del Ca^{2+} . Bombas de Ca^{2+} . Depósitos intracelulares de Ca^{2+} : receptores de IP_3 y rianodina. Estructura y función de la calmodulina. Quinasas activadas por Ca^{2+}/calmodulina. Estructura y regulación de PKC. Isoformas de PKC: familias de PKC clásicas (cPKC), nuevas (nPKC) y atípicas (aPKC). PLD y generación sostenida de DAG y otros mensajeros lipídicos.

Tema 31 ***Las tirosina quinasas en la señalización celular: Panorámica.*** La actividad tirosina quinasa directamente asociada a receptores. Las ser/tre y tirosina quinasas (quinasas de doble especificidad): MAP-quinasas intermedias . Quinasas de doble especificidad pequeñas. Las tirosina quinasas citosólicas JAK que se asocian al receptor de citoquinas. Otras tirosina quinasas citosólicas y nucleares.

Tema 32 ***La superfamilia de receptores con actividad tirosina quinasa intrínseca en la regulación de la respuesta celular.*** Formación del complejo de señalización: asociación de proteínas con dominios SH2 y SH3. Asociación de proteínas adaptadoras con secuencias de homología al colágeno (SHC) y PTB. Activación de la vía proliferativa ras/raf-MAPK: papel de proteínas G de bajo peso molecular. Papel de las proteína-fosfatasas. Cascadas de fosforilación y significado de la fosforilación dual en serina y tirosina. Significado funcional de las diferentes famílias de MAPK: diversidad de quinasas efectoras.

Tema 33 ***La familia del receptor de insulina: estructura y funciones.*** Estructura del receptor de insulina. Receptores de IGFs: diferencias estructurales y funcionales. La familia de péptidos sustrato del receptor de insulina (IRS1-IRS4). Consecuencias de la existencia de una família de IRS. Señales mediadas por activación de PI3K: supervivencia celular y vía de las proteínas quinasas PDK y proteína quinasa B/*Akt*. Efecto antagónico de la fosfatasa PTEN de 3P-fosfoinositósidos.

Tema 34 ***Las bases moleculares de las acciones pleiotropicas de la insulina:*** Activación del receptor y translocación del transportador GLUT4 en músculo y tejido adiposo. Especificidad tisular de la respuesta a insulina: señales intracelulares implicadas en la regulación del metabolismo de hidratos de carbono (glucolísis, glucogenogénesis y lipogénesis). Complejidad de las bases moleculares de la diabetes: el uso de ratones transgénicos.

Tema 35 ***La superfamilia de receptores de citoquinas y otras rutas relacionadas con tirosina quinasas citosólicas.*** Las tirosina quinasas que se asocian al receptor de citoquinas. Características estructurales de los receptores. Mecanismos de activación y reclutamiento de quinasas citosólicas. De sólo una quinasa (just another kinase: JAK) a tirosina quinasa de dos caras (Janus quinasa: JAK). Fosforilación de los factores citosólicos STAT (proteína transductora de señales y activadora de la transcripción).

Tema 36 ***El ciclo celular y su regulación.*** Fases y cronología del ciclo celular: procariotas y eucariotas. Conceptos de proliferación y crecimiento celular. Muerte celular: Necrosis y concepto de apoptosis. Diferenciación celular y concepto de célula pluripotente. La expresión génica durante el desarrollo. Modelos experimentales. Las fases del ciclo celular eucariota: mitosis (fase M) e interfase (fase G). Significado de los intervalos (Gap) de crecimiento (G1) y preparación (G2). La fase S (Start: Replicación del DNA). Significado de los puntos de control del ciclo celular en eucariotas (transito G1 -> S y D2 -> M). Significado del estado quiescente (Go). Análisis del ciclo por citometría de flujo. El ciclo celular en células madre.

Tema 37 ***Los actores moleculares que condicionan el inicio y progresión del ciclo celular:*** Modelos experimentales que llevaron al descubrimiento de las ciclinas (Cyk) y quinasas dependientes de ciclinas (Cdk). Los tipos de Cyc y CDK en células de levadura y mamífero: Diferencias en la nomenclatura. Relevancia de los complejos activos Cyc-Cdk: dianas celulares.

Tema 38: ***Control del ciclo celular****:* Los péptidos de bajo PM que regulan la actividad de complejos Cyc-Cdk: Las familias INK4 y CIP/KIP. Inhibición de la expresion de los peptidos inhibidores por agentes mitogénicos (factores de crecimiento), inductores de la diferenciación celular y factores inhibidores de la proliferación (antimitógeno y péptidos de la família del TGFß). El retinoblastoma (Rb) y descubrimiento de la proteína pRb antioncogénica y reguladora del ciclo celular. La pRb como prototipo de una família homóloga de "proteínas con bolsillo".Hiperfosforilación de pRb y transito por G1. Las cycD como sensores de señales extracelulares. Regulación por mitógenos de las ciclinas de G1.Tránsito por la fase S: replicación del DNA y síntesis y ensamblaje de un nuevo centrosoma. Tránsito por G2 y punto de control G2/M. Papel de las quinasas pequeñas de doble especificidad. La proteína p53 como guardiana del genoma. Papel del proteosoma 26S en el control del ciclo celular.

Tema 39 ***La apoptosis y su regulación.*** Necrosis y apoptosis. Características morfológicas y moleculares de la célula apoptotica. Las bases moleculares del proceso apoptotico. Estudios de desarrollo en *C. elegans*. Universalidad del proceso. Genes proapoptoticos y antiapoptoticos. Papel de la mitocondria. Caspasas: estructura y función. Bcl-2 y proteínas relacionadas. Superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFα) y Receptores con dominios de muerte (DD). Activación de caspasas: Las vías extrinseca e intrinseca desencadenantes de la apoptosis.

Tema 40 ***Oncogenes y cáncer.*** La transformación celular benigna y maligna. Carcinomas, sarcomas y leucemias o linfomas. Origen clonal y fases del proceso: iniciación (adenoma) y progresión. Orígenes: carcinógenos (agentes iniciadores), promotores de tumores, radiaciones y virus. La enfermedad neoplásica de origen genético. El cáncer como enfermedad del ciclo celular. Mutaciones en pRb y p53. Las alteraciones en proteínas de señalización y cáncer. El descubrimiento de *src.* Factores de crecimiento y cancer. Bases moleculares de la neovascularización y metastasis de la célula neoplásica. Mutaciones en los receptores tirosina quinasa. Alteraciones en la vía de señalización raf/ras. Los oncogenes Akt y PTEN. Alteraciones en la vía de señalización del TGFß y cáncer. Factores de transcripción y enfermedad neoplásica. Integrinas. Inactivación de genes supresores de tumores. La detección precoz del cáncer. Bases para el diseño racional de agentes antineoplásicos.. Terapia génica.

SECCIÓN VI: Metabolismo

(20 Marzo – 12 Mayo)

Tema 41 ***Panorama general del metabolismo.*** Definición y funciones del metabolismo. Fases del metabolismo: rutas catabólicas, anabólicas y anfibólicas. Puntos de cruce. Energía libre y bioenergética. El ATP como componente rico en energía. Carga energética celular y ciclo del ATP. La generación de potencial biosintético reductor. Compartimentación del metabolismo intermediario: papel de enzimas y sustratos. Regulación transcripcional de la síntesis de enzimas

Tema 42 ***Digestión y absorción de los alimentos.*** Obtención de energía a partir de nutrientes. Composición de la dieta: nutrientes energéticos y estructurales. Metabolismo basal y factores que afectan a las necesidades energéticas. Nutrientes esenciales. Ingesta de agua y electrólitos. Valor energético de los alimentos. Características de los órganos gastrointestinales. Secreciones digestivas: activación de zimógenos. Hormonas gastrointestinales. Regulación de la formación de secreciones digestivas. Transporte y circulación de azúcares, aminoácidos y lípidos.

Tema 43 ***Panorama general del metabolismo de los hidratos de carbono.*** Digestión de hidratos de carbono. Absorción intestinal de glucosa y otros azúcares. Intolerancia a la lactosa. Glucemia en el estado absortivo y postabsortivo. Niveles plasmáticos de insulina y glucagón. Curvas de tolerancia a la glucosa. Especificidad tisular de la captación de glucosa y distribución de los transportadores (GLUT). Regulación de los transportadores de glucosa sensibles a insulina. Formación de Glucosa-6P intracelular y destinos metabólicos. Contribución de otros azúcares a la formación intracelular de glucosa-6P. Fructosuria. Galactosemia. Especificidad tisular.

Tema 44 ***Reserva glucídica: metabolismo del glucógeno y su regulación.*** Eficacia del glucógeno como reserva energética. Biosíntesis y degradación. Hormonas glucogenolíticas: adrenalina y glucagón. Regulación de la glucógeno fosforilasa y glucógeno sintasa en músculo e hígado. Papel del cAMP y proteína quinasa A. Fosfatasas e inhibidores de las fosfatasas (I y II). Papel del sistema Ca^{2+}/calmodulina. Papel de la insulina en la biosíntesis del glucógeno: activación de la vía PI3K/PKB e inactivación de la glucógeno sintasa quinasa. Regulación hormonal en cascada. Anomalías congénitas relacionadas con el metabolismo del glucógeno: enfermedades de von Gierke, Pompe, Cori y Mac Ardle.

Tema 45 ***Glucólisis.*** Fases de la glucólisis, localización celular. Panorama global de la vía y significado fisiológico de la glucólisis anaerobia. Especificidad tisular. Tipos de reacciones de la vía: transferencia y transposición de Pi. Reacciones de deshidratación y ruptura aldólica. Significado fisiológico y distribución/especificidad celular de glucoquinasa y hexoquinasa. Fosfofructoquinasa: isoenzimas y significado fisiológico. Significado de la existencia de isoenzimas de LDH: distribución tisular. Regulación hormonal: glucagón, insulina y catecolaminas. Papel de la fructosa 2,6- bisfosfato. El efecto Pasteur y su relación con el control de la vía. Balance energético y estequiométrico de la conversión de glucosa en piruvato y/o lactato.

Tema 46 ***Vía de las pentosas fosfato.*** Panorama global de la vía: especificidad tisular y significado fisiológico. Estudio isotópico y contribución de la vía de las pentosas fosfato al metabolismo de la glucosa en los tejidos. Naturaleza cíclica de la vía. Rama oxidativa: la glucosa 6-P deshidrogenasa e importancia de la generación de NADPH. Fase no oxidativa y reorganización del esqueleto carbonado. Relación con la vía glucolítica. Papel de la vía en el eritrocito. Deficiencia de glucosa-6-P deshidrogenasa: anemia hemolítica inducida por fármacos. Otras reacciones citoplasmáticas suministradoras de NADPH. Biosíntesis del ácido glucurónico.

Tema 47 ***Ciclo de los ácidos tricarboxílicos.*** Destinos metabólicos del piruvato. Fermentación alcohólica y acética. Visión general del ciclo: formación de citrato y regeneración de oxalacetato. Conversión de piruvato en acetil-CoA y regulación del complejo de la piruvato-deshidrogenasa. Secuencia de reacciones y enzimología del ciclo. Localización celular de los enzimas y etapas irreversibles. Rutas anapleróticas. Entrada en el ciclo de otros compuestos del metabolismo. Significado fisiológico de la salida de intermediarios. Regulación del ciclo: consecuencias metabólicas.

Tema 48 ***Respiración celular.*** Concepto de respiración. Energética de las reacciones redox. Función y localización mitocondrial de los complejos respiratorios. Flujo de protones y acoplamiento quimiosmótico. Diagramas energéticos. Destinos del NADH y $FADH_2$ en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Formación de ATP. El complejo F_0F_1-ATPasa. Transporte a través de la membrana mitocondrial interna. Intercambio de poder reductor entre mitocondria y citoplasma. Lanzadera del α-cetoglutarato, malato/aspartato y malato/piruvato. Balance energético de la oxidación total de la glucosa. Toxicidad del oxígeno y del O_2^-. Mecanismos de eliminación de especies reactivas de oxígeno.

Tema 49 ***Gluconeogénesis.*** Significado fisiológico de la gluconeogénesis y especificidad tisular. Compartimentación celular. Origen de los sustratos de la gluconeogénesis. Regulación conjunta de glucólisis y gluconeogénesis. Ciclos de sustrato. Regulación hormonal. Balance energético y estequiométrico. Ciclo de Cori y ciclo de la glucosa-alanina.

Tema 50 ***Panorama general del metabolismo lipídico.*** Lípidos endógenos y exógenos. Digestión de lípidos. Emulsión de lípidos de la dieta. Circulación enterohepática de colesterol y ácidos biliares. Lipasas digestivas. Formación de quilomicrones. El tejido adiposo como reserva lipídica. Panorama general de las rutas de biosíntesis y degradación de los lípidos. Hormonas reguladoras del metabolismo lipídico: insulina, ACTH, hormona del crecimiento. El papel controvertido de la leptina.

Tema 51 ***Circulación de lípidos y metabolismo de lipoproteínas.*** Lipoproteínas: composición en lípidos y tipos de apoproteínas. Lípidos exógenos y metabolismo de los quilomicrones: quilomicrón naciente, maduro y remanente. Vehiculización de lípidos endógenos: VLDL. Actividad lipolítica plasmática inducida por heparina: lipoproteína lipasa(s) endotelial. Reserva intracelular del proenzima. Interconversión de lipoproteínas: IDL y LDL. Papel de las LDL y HDL en la circulación del colesterol.

Tema 52 ***Oxidación de ácidos grasos*** **y** ***formación de cuerpos cetónicos.*** Captación de ácidos grasos (AG) en hígado, adipocitos y músculo. Papel de la lipoproteína lipasa y destinos del glicerol. Movilización de AG del tejido adiposo: la lipasa sensible a hormonas. La ß-oxidación: experimentos de Knoop. Etapas en la degradación de AG: activación y transporte de acil-CoA a la mitocondria. Papel de la carnitina y activación de las acil Transferasas I y II durante el ayuno. Papel de la translocasa mitocondrial en el mantenimiento de la concentración citosólica de carnitina. Enzimología de la ß-oxidación y formación de acetil-CoA. Catabolismo de AG de cadena impar: propionil-CoA carboxilasa y formación de succinil-CoA. Catabolismo de AG insaturados. Balance energético del catabolismo de los AG. Importancia de la disponibilidad de oxalacetato para la regulación de la concentración de acetil-CoA. Biosíntesis hepática de cuerpos cetónicos: hipoinsulinismo (ayuno, diabetes) y dieta escasa en hidratos de carbono. Estimulación de la secreción de insulina. Utilización periférica de cuerpos cetónicos: especificidad tisular. Eliminación de cuerpos cetónicos.

Tema 53 ***Biosíntesis de lípidos de reserva.*** Los ÁG esenciales y no esenciales. Localización subcelular de la síntesis. Origen del acetil-CoA en el citoplasma. Regulación de la acetil-CoA carboxilasa por fosforilación. Origen del NADPH citoplasmático: deshidrogenasas del malato, isocitrato y vía de las pentosas fosfato. Ácido graso sintetasa: regulación. Importancia de la ACP. Estequiometría y balance energético de la síntesis de palmitato. Elongación e insaturación de AG. Papel metabólico de los AG poliinsaturados. Biosíntesis de triacilglicéridos. Trastornos del almacenamiento de grasas: obesidad. Particularidad biosintética en los distintos tejidos.

Tema 54 ***Aporte exógeno y biosíntesis del colesterol.*** Biosíntesis *de novo* a partir del Acetil-CoA. Papel de la HMG-CoA reductasa y regulación de la actividad del enzima por fosforilación/desfosforilación. Regulación hormonal. Papel del farnesil pirofosfato como punto de partida para la síntesis de otros compuestos. Síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Captación periférica del colesterol: el receptor de LDL. Reciclaje del receptor. Consecuencias de la captación de colesterol: activación de la ACAT, inhibición de la síntesis de novo de HMG-CoA reductasa y del propio receptor. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa y proliferación celular. Eliminación hepática de colesterol: papel de las HDL. Origen de las HDL (n, 1, 2 y 3). Papel de la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT). Eliminación hepática de colesterol: papel biológico y

circulación entero-hepática de los ácidos biliares. El papel de la 7α-hidroxilasa y formación de colil y quenodeoxicolil-CoA. Conjugación con glicina y taurina. Relación entre hipercolesterolemia familiar, receptor de LDL y aterosclerosis. Hiperlipoproteinemia secundaria (obesidad y diabetes). Radicales libres y peroxidación lipídica.

Tema 55 ***Panorama general del metabolismo de los compuestos nitrogenados.*** Ciclo biológico del nitrógeno. Balance nitrogenado: recambio de proteínas y productos de excreción. Destino de las bases púricas y pirimidínicas. Las proteínas como componentes nitrogenados mayoritarios de la dieta. Valor biológico de las proteínas. Aminoácidos esenciales y no esenciales. Digestión de las proteínas: proenzimas. Activación de la pepsina. Proteasas pancreáticas: activación de la tripsina, quimotripsina y procarboxipeptidasa. Absorción de aminoácidos y péptidos. Circulación y transporte de aminoácidos. Ciclo del γ-glutamilo y captación de aminoácidos. Clasificación metabólica y nutricional de los aminoácidos.

Tema 56 ***Eliminación del nitrógeno y ciclo de la urea.*** Toxicidad del NH_4^+ y formas de eliminación del N amínico: especificidad de especie. Etapas en la eliminación de N proteico: transaminación y papel de la glutamato deshidrogenasa. Intercambio de aminoácidos entre órganos: glutamina sintetasa y glutaminasa. Importancia histórica del descubrimiento del ciclo de la urea. Secuencia de reacciones y enzimología del ciclo. Compartimentación de los enzimas del ciclo. La bicicleta de Sir H.E. Krebs. Alteraciones patológicas.

Tema 57 ***Catabolismo del esqueleto carbonado de los aminoácidos.*** Degradación de aminoácidos hasta piruvato, acetil CoA, acetoacetil CoA, α-cetoglutarato, succinil CoA, fumarato y oxalacetato. Relaciones entre el catabolismo de aminoácidos, glúcidos y lípidos. Estudio de las vías catabólicas que conducen hasta acetil CoA: tirosinemias (I y II) y alcaptonuria. Alteraciones del metabolismo de la fenilalanina: fenilcetonuria. Hiperlisinemias. La enfermedad de Hartnup del metabolismo del triptófano. Alteraciones metabólicas del catabolismo de los aminoácidos con cadena lateral ramificada. Conversión de aminoácidos en productos especializados

Tema 58 ***Metabolismo de bases púricas y pirimidínicas.*** Biosíntesis *de novo* de los nucleótidos. Biosíntesis de nucleótidos de purina. Origen de los átomos de C y N en el anillo de purina. Importancia del 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP). Conversión del PRPP en IMP. Biosíntesis de AMP y GMP. Balance energético. Regulación de la PRPP sintetasa y amidotransferasa por AMP y GMP. Formación de desoxirribonucleótidos: papel de la ribonucleótido reductasa y tiorredoxina reductasa. Vía de salvamento a partir de bases púricas: fosforribosil transferasas de adenina e hipoxantina-guanina. Papel de la adenosina quinasa y purina nucleótido fosforilasa. Catabolismo de purinas: formación de ácido úrico. Papel de la xantina oxidasa. Formación de alantoína en primates. Gota. Síndrome de Lesh-Nyhan. Biosíntesis de pirimidinas: origen de los átomos de C y N en el anillo pirimidínico. Adición de PRPP al ácido orótico. Orodilato descarboxilasa y formación de UMP. Formación de UTP, CTP y TMP. Vías de salvamento: timidina y uridín-citidín quinasas. Desoxicitidín quinasa. Catabolismo hepático de pirimidinas: formación de ß-alanina y ß-aminoisobutirato.

Tema 59 ***Metabolismo de las porfirinas y grupo hemo.*** Visión general de la importancia de las hemoproteínas. Clasificación estructural y función de las porfirinas. Propiedades ópticas. Consecuencia de las sustituciones en el núcleo tetrapirrólico: sustitución asimétrica (porfirina III) y simétrica (porfirina I). Biosíntesis de porfirinas: El ciclo succinato-glicina y la formación de δ-aminolevulinato como precursor del porfobilinógeno. Síntesis de uroporfirinógenos: sintetasas I y III. Uroporfirinógeno descarboxilasa citosólica y formación de coproporfirinógeno. Secuencias mitocondriales de la síntesis del hemo: coproporfirinógeno oxidasa III y ferroquelatasa. Catabolismo del grupo hemo: papel de la hemo oxigenasa constitutiva (HO-I) e inducible (HO-2): defensa frente a los radicales libres y formación de biliverdina. Toxicidad de bilirrubina y conjugación con glucuronato. Catabolismo intestinal de la bilirrubina. Panorama de las porfirias e hiperbilirrubinemias.

Tema 60 ***Integración metabólica.*** Relación metabólica entre los tejidos. El ciclo alimento-ayuno: metabolismo durante el reposo motor. Flujo de sustratos durante el estado postpandrial de ayuno y ayuno prolongado. Utilización de hidratos de carbono, movilización de grasas e intercambio de aminoácidos entre los tejidos. Homeostasis calórica. Adaptación metabólica del hígado durante el ciclo alimento-ayuno. Adaptación metabólica del tejido adiposo, músculo esquelético y músculo cardíaco. Metabolismo del eritrocito y tejido

nervioso. Flujo de sustratos durante la actividad motora. Secreción de glucagón, insulina, catecolaminas, tiroxina, ACTH y glucocorticoides durante el ciclo alimentación-ayuno/reposo-actividad motora. Interrelaciones metabólicas en otros estados nutricionales (dieta hiperglucídica, hiperproteica y rica en grasa) y hormonales (embarazo, lactancia y stress). Diabetes: tipos (del adulto y juvenil) y fases (potencial, latente, subclínica y manifiesta). Modelos experimentales: aloxano, estreptozotocín y ratas crónicamente diabéticas y obesas. Defectos en el receptor de insulina. Consecuencias bioquímicas y fisiológicas. Coma diabético. Hígado graso: alcohol, diabetes, sobrealimentación, Kwashiorkor e intoxicaciones (tetraciclinas, Cl_4C). Alteraciones del metabolismo hepático en el hígado graso.

SECCION VII: Fisiología General.

(15 Mayo – 9 Junio)

Tema 61 ***Los sistemas biológicos de control.*** Concepto de homeostasis. Factores que intervienen en el mantenimiento del equilibrio homeostático. Principios físicos generales de funcionamiento. Organización anatómica. Bases funcionales.

Tema 62 ***Mecanismos pasivos de transporte.*** El movimiento del agua. El movimiento de iones: Flujo y difusión pasiva. La ley de Fick y la estructura y permeabilidad de la membrana. Difusión a través de canales de membrana. El efecto Donnan. Ósmosis y fenómenos osmóticos.

Tema 63 ***Mecanismos activos de transporte.*** Características del transporte activo. La bomba de H^+. La bomba Na^+-K^+. Otros sistemas de transporte activo: El cotransporte o transporte acoplado, la difusión facilitada.

Tema 64 ***Otros tipos de transporte.*** Transporte transepitelial o asimétrico: A través de epitelios de unión estrecha. A través de epitelios de unión floja. A través de la célula: transcelular. A través de las uniones: inter o paracelular. El paso de grandes moléculas a través de las membranas.

Tema 65 ***El potencial de membrana.*** Propiedades de las membranas excitables. Bases iónicas de los potenciales bioeléctricos: Potencial de difusión. Potencial de equilibrio iónico. La ecuación de Nernst-Planck. Determinantes del potencial de membrana. La bomba Na^+-K^+ y el potencial de membrana.

Tema 66 ***El potencial de acción.*** Registro de la excitabilidad y el potencial de acción. Propiedades, medida y curso temporal del potencial de acción. Bases iónicas del potencial de acción. El período refractario y sus bases iónicas.

Tema 67 ***La conducción del potencial de acción.*** Propiedades de cable de las fibras nerviosas. Factores que determinan la velocidad de conducción: Conducción continua, Conducción saltatoria, Relación velocidad-diámetro de la fibra. Potencial de acción compuesto. Clasificación de las fibras nerviosas.

Tema 68 ***La transmisión sináptica.*** Definición y tipos de sinapsis. Tipos de transmisión. Propiedades de la sinapsis química: Retraso sináptico, Conducción unidireccional, Convergencia y divergencia. Base iónica de los fenómenos eléctricos en la sinapsis. La inhibición sináptica: Presináptica, Postsináptica, Renshaw.

Tema 69 ***Neurotransmisores.*** Criterios de definición. Sinapsis colinérgicas. Sinapsis catecolaminérgicas. Otros tipos de neurotransmisores. El sistema nervioso vegetativo simpático. El sistema nervioso vegetativo parasimpático. Tipos de sinapsis vegetativas.

Tema 70 ***La unión mioneural.*** Tipos de unión mioneural: La placa motora, Las terminaciones en músculo cardíaco, Las terminaciones en músculo liso. Fenómenos eléctricos en la placa motora. La generación de los potenciales en unión neuromuscular. Los fenómenos eléctricos en la membrana del músculo liso.

Tema 71 ***La contracción muscular y el acoplamiento excitación-contracción.*** Organización de la fibra muscular: Estructura de la proteínas contráctiles, Disposición dentro del sarcómero, El sistema de almacenamiento de Ca^{2+}. Bases moleculares de la contracción muscular. Curso temporal de la contracción.

Acoplamiento excitación-contracción: El potencial de acción de la fibra muscular, Almacenamiento y liberación de Ca^{2+} en respuesta al potencial.

Tema 72 ***Mecánica de la contracción muscular.*** Tipos de contracciones musculares. Relación tensión-longitud, fuerza-velocidad. Energética de la contracción muscular: Producción de calor, Metabolismo muscular, Consumo de oxígeno, Deuda de oxígeno. Tipos de fibras musculares.

Tema 73 ***La contracción del músculo liso.*** Características y tipos: Multiunitario, Visceral. Actividad miogénica espontánea y ritmos miogénicos. Acoplamiento excitación-contracción y respuesta al estiramiento. Propiedades mecánicas y energéticas.

Prácticas, Seminarios y Problemas

(Para la realización de las prácticas es imprescindible contar con las correspondientes Guías de Prácticas)

Prácticas Secas

Purificación de proteínas (simulación)
Estructuras de proteínas (Web interactiva)
Estructura del DNA e interacción con proteínas (Web interactiva)
Clonando DNA (simulación)
Fosforilación oxidativa (simulación)
Ciclo de la urea (simulación)
Canales iónicos y potencial de acción (simulación)
Mecanismos sinápticos (simulación)

Seminarios

Problemas de equilibrios ácido-base
Problemas de bioenergética
Enfermedades priónicas
Señales celulares (video)
Diabetes (video)
Membranas y barreras biológicas (video)
Problemas de transporte
Problemas de electrofisiología

Trabajos Tutelados: Casos Prácticos

Se planteará un menú de problemas bioquímicos de relevancia médica que necesiten para su resolución de integrar conocimientos de diferentes partes de la asignatura (y aun de otras disciplinas). Los alumnos deben resolver el caso y redactar un informe explicando los procesos bioquímicos funcionales y/o alterados en el caso en cuestión. Para ello realizarán una breve investigación bibliográfica, y llevarán a cabo un análisis de la misma y de las circunstancias del problema. Su "investigación" será guiada y supervisada por el profesor. Los trabajos se realizarán en equipos de 2-4 personas según el tema escogido. Estos trabajos serán evaluados de cara a la nota final de la asignatura.

LIBROS DE TEXTO

1. **B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter.** MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL. Fourth Edition. Garland Publishing Co., New York, 2002.
2. **B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson.** BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA CÉLULA. Tercera Edición. Ediciones Omega, Barcelona 1996.
3. **E. Battaner Arias.** BIOMOLECULAS. Ediciones Universidad de Salamanca, 1993
4. **G. M. Cooper.** La célula: una perspectiva molecular. Tercera Edición. Marbán Libros. Madrid, 2002
5. **T.M. Devlin**. Bioquímica : libro de texto con aplicaciones clínicas. Tercera Edición. Editorial Reverté, Barcelona,2000
6. **E. Herrera**. BIOQUÍMICA (2 Volúmenes). Segunda Edición. Editorial Ineramericana/McGraw-Hill, Madrid 1994
7. **H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. Darnell.** BIOLOGIA CELULAR Y MOLECULAR. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2002
8. **C.K. Mathews, K.E. van Holde, K.G. Ahern.** Bioquímica, 3ª Ed. Addison-Wesley, Madrid.
9. **R. Montgomery, T. Conway, A. Spector.** BIOQUÍMICA: CASOS Y TEXTO. Sexte Edición. Harcourt Brace de España. Madrid, 1998.
10. **D.L. Nelson, M.M. Cox**,. PRINCIPIOS DE BIOQUÍMICA / LEhninger. Tercera Edición. Editorial Omega, Barcelona 2001.
11. **L. Stryer**. BIOQUÍMICA. 4ª Edición.(2 Volúmenes). Editorial Reverté, Barcelona 1995.

LIBROS DE PROBLEMAS

1. **J. Cárdenas, E. Fernández, F. Galván, A.J. Márquez, J.M. Vega**. PROBLEMAS DE BIOQUÍMICA. Editorial Alhambra, Madrid 1988
2. **J.M. González de Buitrago, B. Fernández Jiménez, M.A. Lizarde Iracheta, A. Mejias Fresno, R. Rodríguez García**. PROBLEMAS DE BIOQUÍMICA. Editorial Alhambra, Madrid 1982
3. **J.A. Lozano**. BIOQUIMÍCA, COLECCIÓN DE 2807 PREGUNTAS PROGRAMADAS DE RESPUESTA MÚLTIPLE. Editorial Universitaria de Barcelona, Barcelona 1977
4. **R. Montgomery, C.A**. Swenson PROBLEMAS CUANTITATIVOS EN LAS CIENCIAS BIOQUÍMICAS. Editorial Acribia, Zaragoza 1982

Además, los materiales docentes usados en clase por cada profesor están disponibles en la página Web de la asignatura y en CDs disponibles en el Departamento de Bioquímica.