

Programa de Química Fisiológica

La materia tiene por objetivo el estudio de los mecanismos regulatorios del medio interno en humanos. Ello abarca desde el equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico hasta la regulación endocrinológica de los procesos celulares y la adaptación a los cambios del medio. Se estudia tanto la fisiología normal y las señales biológicas involucradas como las condiciones patológicas de varios síndromes, tanto desde el punto de vista puramente fisiológico como desde el mecanístico a nivel molecular. Uno de nuestros principales objetivos pedagógicos es integrar conceptos y mostrarlos como un todo, por lo cual no nos concentramos solamente en la fisiología o solamente en el aspecto molecular, sino en ambos aspectos interrelacionados. Se aclara que los capítulos correspondientes a transporte iónico y de agua se refieren exclusivamente a epitelios y no a células nerviosas ya que existen varias materias específicas para esos sistemas.

A)- MEDIO INTERNO Y HEMODINAMIA:

1. Conceptos de medio interno, homeostasis y homeocinesis. Composición de los líquidos orgánicos. Aspectos evolutivos y de adaptación a la pérdida de agua y sales. Causas de las modificaciones del medio externo e interno durante la evolución. Aparición de mecanismos regulatorios. Factores metabólicos y respiratorios. Líquidos y solutos intercambiables del organismo. Medición de compartimientos corporales, métodos y su uso farmacológico. Tipos de acidosis y alcalosis, concepto y aplicabilidad del exceso de base y anión gap. Alteraciones fisiopatológicas del EAB en neonatos y en diferentes patologías humanas.

2. Transporte a través de epitelios. Fuentes energéticas. Papel del transporte en la constancia del medio interno. Estructura y ultraestructura de los epitelios activos. Constitución y función de la bicapa lipídica. Papel de las macromoléculas de membrana. Papel de los fosfolípidos y de los hidratos de carbono de membrana. Arquitectura global de la membrana. Permeabilidad selectiva. Transporte activo y por difusión. Gibbs-Donnan. Transportes primarios y secundarios. Transportes mediados y facilitados. Mecanismo celular de la exocitosis y la picnocitosis. Proteínas involucradas y patologías asociadas.

3. Canales iónicos en epitelios. Propiedades. Permeabilidad selectiva, conductancia, probabilidad de apertura. Mecanismos fisiológicos que involucran canales iónicos. Físicoquímica del transporte. Equilibrio iónico y potencial de membrana. Potencial de acción. Canales operados por ligando. Estructura proteica de los canales iónicos. Técnicas para el estudio de canales. Análisis de registros. Canales de cloruro: fibrosis quística. Conexinas y conexón. Diferencias funcionales entre los canales de sodio de neuronas, fibras musculares y epitelios. Clasificación y estructura de acuaporinas. Regulación de su función en condiciones basales y su alteración en procesos infecciosos. Efecto sobre la distribución de líquidos en el organismo.

4. La formación de orina. Filtración glomerular y permeación. Balance entre las Fuerzas de Starling. Condiciones termodinámicas. Membrana de filtración. Efecto de sustancias vasoactivas. Transporte de solutos a través de la célula tubular (reabsorción y secreción). Actores peritubulares que afectan la reabsorción. Metabolismo energético y reabsorción de sodio. Regulación del equilibrio del potasio y sus alteraciones. Localización anatómica de los fenómenos de transporte. Umbral plasmático renal. Mecanismo de acción de fármacos con acción diurética. Regulación renal de la presión arterial. Concepto de punto de equilibrio.

5. Importancia del agua y del balance hidrosalino. Regulación del volumen y osmolaridad de los compartimientos intra y extracelulares. Presión osmótica. Sistema intercambiador y multiplicador en contracorriente. Comportamiento de distintos solutos. Regulación hormonal (ADH, aldosterona). Metabolismo hidromineral. Papel de los mineralocorticoides en la regulación del equilibrio hidrosalino. Efectos fisiológicos de la deshidratación. Fisiopatología de los edemas por infecciones y tumores. Efecto diferencial de aldosterona en epitelios y células nerviosas. Cascadas de señales involucradas.

6. Metabolismo del H⁺ y equilibrio ácido-base. El ión hidronio como caso particular del comportamiento catiónico. Balance de la concentración de protones. Constancia del pH del medio interno.

Procesos y mecanismos involucrados: sistemas buffers del organismo, intercambio catiónico, excreción por unión a aceptores de protones (fosfato, amoníaco y bicarbonato). Localización y mecanismo de acción de la anhidrasa carbónica. Uso de la acetazolamidas en glaucomas, epilepsia, hipertensión intracraneal benigna, mal de montaña, cistinuria y ectasia ductal.

7. Regulación del pH intracelular. Variaciones intracelulares de pH en organelas. Flujo de protones a través de la membrana. Bombas de protones. Intercambiadores. Procesos metabólicos que afectan el pH. Efecto del pH sobre eventos celulares. Relación con el potasio intracelular. Influencia sobre la síntesis proteica. Cambios estructurales de los ribosomas.

8. Principios generales de Farmacología. Farmacocinética. Factores que afectan la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de drogas. Vías de administración, ventajas y desventajas. Dosis y concentración efectiva, tóxica y letal. Farmacodinamia. Factores que modifican el efecto y la dosis de una droga. Modelos bioquímicos. Farmacotoxicidad. Integración con el fenómeno ácido-base y ciertos estados fisiopatológicos. El ácido-base en síndromes metabólicos. Importancia del pH plasmático en estudios farmacológicos. Insuficiencia renal aguda y crónica.

9. Fisiología muscular. Ultraestructura de miofibrillas y el sarcómero. Proteínas musculares. Importancia del calcio y el ATP. Fisiología del ejercicio: ejercicio isométrico e isotónico. Integración metabólica. Vías metabólicas involucradas en el ejercicio. Ejercicio anaeróbico y aeróbico. Umbral anaeróbico. Fuentes de energía para el ejercicio anaeróbico y aeróbico. Velocidad máxima de captación de oxígeno. Adaptación de los sistemas respiratorio y cardiovascular al ejercicio. Homeostasis predictiva. Diabetes. Leptina y obesidad. Clasificación de las miopatías. Influencia sobre la composición del medio interno.

B]- MECANISMOS DE REGULACION HORMONAL:

10. Mecanismos de acción hormonal. Receptores y aceptores. Modelos matemáticos y cinéticos. Multiplicidad de sitios. Cooperatividad. Métodos gráficos y analíticos. Marcación de hormonas. Métodos de separación de hormona libre y unida. Métodos para la cuantificación de hormonas. Tipos de comunicación intercelular: endócrina, parácrina y autócrina. Moléculas trasmisoras. Clasificación de las hormonas de acuerdo a la estructura y al mecanismo de acción.

11. Hormonas proteicas. Hormonas que utilizan cAMP como segundo mensajero. Proteínas G: tipos, funciones, regulación hormonal y acción de toxinas. Fosfodiesterasas. Proteína kinasa A. Regulación de la expresión por cAMP. CREB. Hormonas que activan tirosina quinasas. Insulina y factores de crecimiento. Cascadas de quinasas. Proteínas intermediarias. Hormonas que activan las vías del fosfatidil inositol. El calcio como segundo mensajero. Activación de quinasas de serina y treonina. Mecanismo de acción de otros factores de crecimiento. Otros segundos mensajeros: NO, STATs, inhibinas y activinas.

12. Hormona de crecimiento. Control de la secreción. Efectos fisiológicos. Mecanismo molecular de acción. Activación y regulación de las cascadas de señales involucradas. Reacciones cruzadas con otras vías de activación. Patofisiología. Mecanismos moleculares de la resistencia periférica. Enanismo. Acromegalia. Efectos relacionados con la diferenciación celular. Obesidad y adipogénesis. El rol de factores de transcripción C/EBPs y PPAR.

13. Insulina. Estructura y función biológica. Regulación de la secreción. Estructura del receptor. Mecanismo molecular de acción, cascada de señales. Transportadores de glucosa. La insulina como factor trófico. Efectos fisiopatológicos. Resistencia a la insulina. Diabetes. Glucagón. Somatostatina. TRH pancreática. Amilina. Relación entre el metabolismo energético, el estado ácido-base y la insulina. Fármacos insulino-miméticos. Mecanismo molecular de acción.

14. Biosíntesis y transporte de colesterol. Atero y arteriosclerosis. Estructura de las lipoproteínas. Dislipoproteinemias. Farmacología de las estatinas. Mecanismo de acción de receptores a lipoprotinas. Relación con mecanismos inflamatorios y estenosis vascular. Estructura y origen embriológico de la glándula adrenal. Biosíntesis y secreción de esteroides a partir de colesterol. Clasificación. Proteínas plasmáticas transportadoras. Glucocorticoides. Mineralocorticoides. Progesterona. Estrógenos. Fisiopatología endócrina.

15. Superfamilia de receptores nucleares. Aspectos evolutivos. Receptores huérfanos. Receptores esteroidales. Estructura, localización intracelular y transporte. Interacción con chaperonas, clasificación de las mismas y rol funcional. Inmunofilinas de bajo PM y su función inmunosupresora. Inmunofilinas de alto PM y su acción diferenciadora. Pasaje de receptores por el poro nuclear. Interacción con elementos de respuesta en el ADN y cofactores. Modificación hormona-dependiente de la arquitectura nuclear. Tránsito intranuclear. Territorios cromosómicos. Mecanismos de exportación nuclear. Rol de la glicoproteína P sobre la actividad de esteroides, acción de drogas inmunosopresoras sobre la biodisponibilidad de hormonas esteroides. Efectos renales.

16. Farmacología de las hormonas esteroides. Relación estructura química-función. Aspectos evolutivos. Andrógenos, estrógenos, progestágenos, glucocorticoides. Integración de los aspectos fisiológicos mediados por esteroides. Concepto del complejo hormona-receptor como una unidad funcional propia. Métodos para evidenciarlos. Factores regulatorios no mediados por receptor. Isoformas de 11 β -hidroxideshidrogenasa renal, relación con el pseudohiperaldosteronismo. Síndromes de Cushing, Addison, Conn, Liddle, Hiperplasia Adrenal Congénita. Receptores esteroidales de la membrana plasmática. Mecanismo molecular de acción. Acción cardiovascular.

17. Neuroesteroides. Síntesis en el sistema nervioso. Receptores esteroidales en el SN. Efectos biológicos. Modulación alostérica de neurotransmisores. Relación entre neuroesteroides y los sistemas opioide, gabaérgico y nitrérgico. Importancia de los derivados reducidos de progesterona y pregnenolona. Posible mecanismo de acción de DHEA. Analgesia y sedación. Variaciones durante el ciclo estral y la edad. Consecuencias biológicas. Efectos neurotróficos y neuroprotectores. Esteroides anestésicos.

18. Tiroides. Metabolismo del yodo. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Regulación de la función tiroidea. Mecanismos de acción de hormonas tiroideas. Metabolismo de hormonas tiroideas. Mecanismo molecular de acción de los receptores tiroideos. Formación de heterodímeros. Efectos permisivos sobre otras hormonas. Biología molecular del cáncer tiroideo.

19. Aspectos evolutivos de la reproducción sexual. Anatomía de las gónadas. Gametogénesis. Fertilización y desarrollo embrionario. Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Ovario: Estructura (folículos, cuerpos luteos, estroma). Foliculogénesis: Teoría de selección del folículo dominante. Atresia folicular. Regulación autócrina y parácrina de la función ovárica. Función de péptidos ováricos. Ovogénesis. Ovulación. Esteroidogénesis ovárica- Regulación. Teoría dos células-dos gonadotrofinas. Luteinización- Cuerpo lúteo. Luteólisis. Ciclo menstrual. Regulación hormonal y local de la proliferación, diferenciación y muerte celular.

20. Testículo: Estructura (túbulos seminíferos, tejido intersticial). Espermatogénesis. Regulación autócrina y parácrina de la función testicular. Función de péptidos testiculares. Función de células de Leydig y de Sertoli. Esteroidogénesis testicular. Maduración epididimaria, capacitación, eventos moleculares que llevan a la fertilización. Descondensación del núcleo espermático. Aspectos bioquímicos y moleculares de la reproducción. Rol de proteínas TPR en la respuesta androgénica. Técnicas de fertilización asistida. Aspectos mecanísticos del proceso de implantación y la respuesta inmunológica.

21. Mecanismos fisiopatológicos que conducen a la hipertensión arterial. Interacciones endotelio vascular y plaquetas. Oxido nítrico. Endotelina-1. Angiotensina II. Stress oxidativo. Interacciones periféricas: renina-angiotensina-simpático. Cascadas de señales de sus receptores. Interrelación funcional entre ellos. Bases moleculares de la acción de inhibidores de ACE, vasodilatadores, antagonistas de receptores de endotelina, antiinflamatorios. Regulación renal de la hipertensión. Relación entre la ingesta sódica, la natriuresis y el valor de la presión arterial media. Efectos sobre la musculatura lisa vascular y el miocardio. Rol de mineralocorticoides y terapias preventivas.

22. La respuesta al estrés. Mecanismos de defensa y adaptación. El Heat-Shock Factor (HSF) como factor transcripcional. Isotipos. Mecanismo de inducción de chaperonas moleculares. Importancia de las inmunofilinas de alto PM. Mecanismos moleculares de adaptación. El HSF durante la diferenciación y el desarrollo. Su relación con otros factores transcripcionales. Gránulos de estrés citoplasmáticos y nucleares: estructura, función y transporte. Integración fisiopatológica de eventos moleculares con situaciones de estrés cotidianas. Estrategias terapéuticas basadas en mecanismos moleculares de acción.

Bibliografía Sugerida:

- Fisiología Humana, J.A.F. Tresguerres, McGraw-Hill Interamericana, 3a edición, 2005.
- Tratado de Fisiología Médica, A.C.Guyton & J.E.Hall, Elsevier, 13ª edición, 2006.
- Cell Physiology Source Book, N.Sperelakis, editor. Academic Press, Nov. 1997.
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw Hill, 9a edición, 1996.
- Physiology of the Kidney and Water Balance. P. Deetjen, J.W. Boylan, K. Kramer. Springer-Verlag, NY. 1975.
- Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Carol Mattson Porth Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 7ª Ed, 2004.
- Robbins-Patología Funcional.R.Cotran, V. Kumar y T.Collins. McGraw-Hill Interamericana. 6ª Ed., 2000.
- Medicina Interna. Farreras-Rozman 14ª Ed. Harcourt Ediciones, 2000.
- Introducción a la Farmacocinética. Edison Cárcamo. Monografías de la OEA, serie Biología No 25 (1982),
- Transporte a través de la membrana celular. P.J.Garrahan y A.F.Regal. Monografías de la OEA, serie Biología No 18 (1977).
- Tiroides: cap. 1, 2, 3 y 16: <http://www.thyroidmanager.org/thyroidbook.htm>
- Sitio oficial de la Asociación Alzheimer Argentina: <http://www.alzheimer.com.ar/index.asp>
- Sitio oficial de la Asociación Argentina de Alzheimer (<http://www.alzheimer.com.ar>)
- Pratt WB, Galigniana MD, Harrell JM, DeFranco DB. Role of hsp90 and the hsp90-binding immunophilins in signalling protein movement. Cell Signal. 2004 16: 857-872.
- T. Mori, A. W. Cowley, S. Ito. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: physiological role of angiotensin II - induced oxidative stress in renal medulla. J. Pharmacol Sci 2006, 100: 2-8 (Review).
- E.M. Freel, J. MC. Connel. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. J Am Soc Nephrol 2004, 15: 1993-2001 (Review).
- Revisiones sobre temas específicos de distintas publicaciones periódicas internacionales, cuya selección se actualiza anualmente.