

# ENDOCRINOLOGIA MOLECULAR

## ENDOCRINOLOGIA GENERAL

**1. Sistemes de comunicació intercel·lular.** Funcions de les hormones. Classificació. **Receptors:** Interacció amb l'hormona, afinitat, especificitat. Tipus: intracel·lulars i de membrana. Quantificació de receptors .

**2. Síntesi i secreció d'hormones, sistemes de regulació.** Biosíntesi i regulació en glàndules especialitzades: hormones peptídiques, tiroïdals, esteroïdals i catecolamines. Biosíntesi en un teixit no glandular: cas del teixit adipós blanc. **Transport, transformació i metabolització.**

**3. Factors locals.** Els eicosanoids com exemples de senyals locals: rutes de biosíntesi i funcions. Òxid nítric, regulació del les NO sintases. Factors de creixement.

## SENYALITZACIÓ CEL·LULAR

**4. Receptors nuclears:** estructura i característiques de la superfamília de receptors nuclears. Regulació de la transcripció gènica per receptors nuclears. Gens de resposta primària i secundària. Element de resposta a hormona (HRE), tipus. Histones deacetilases (HDAC) i Histones Acetil transferases (HAT). Interaccions cooperatives entre factors reguladors.

**5. Receptors de tipus I.** Hormones esteroïdals. Localització i activació dels receptors. Regulació de la transcripció. Mecanismes d'acció dels estrògens: vies nuclears i no nuclears. Canvis en l'estabilitat del mRNA.

**6. Receptors de tipus II.** Hormones tiroïdals i TRs. Àcids retinoïcs, RARs i RXRs. Mecanisme d'acció: paper central de RXR. Receptors "orfe": funcions conegudes i noves perspectives. PPARs i els seus lligands. FXR i LXR com a sensors metabòlics.

**7. Receptors de membrana.** Tipus de receptors i sistemes de transducció de la senyal hormonal. Receptors amb activitat enzimàtica. Receptors canals iònics. Receptors acoblats a proteïnes G (GPCRs), activació per lligands coneguts i receptors "orfe". **Proteïnes G:** paper general en la transducció del senyal hormonal i regulació per proteïnes RGS. Síntesi, recanvi i regulació de receptors. **Dessensibilització:** importància i mecanismes.

**8. Fosfolípids de membrana:** relació amb l'acció hormonal, enzims implicats: fosfolipases i fosfatidil inositol quinases. Fosfatidil inositols, cicle de reaccions i recanvi de fosfolípids. **PI3-quinasa. Fosfolipases C,** mecanismes d'activació. Destí de DAG i IP<sub>3</sub>. **Fosfolipasa D. Proteïna quinasa C:** tipus, mecanismes d'activació i substrats preferents (MARCKs).

**9. Receptors amb activitat tirosina-proteïna-quinasa:** tipus, estructura, dominis. Mecanisme d'acció d'EGF, PDGF i insulina. Altres tipus de mecanismes d'acció: GH, prolactina, leptina i citoquines. Paper de les Jaks associades. Proteïnes STATs i regulació gènica.

**10.  $\text{Ca}^{+2}$  intracel·lular:** distribució, gradients de concentració. Moviments de  $\text{Ca}^{+2}$ : emmagatzemament, alliberació, sistemes d'entrada i sortida de  $\text{Ca}^{+2}$  en la membrana cel·lular. Generació de la senyal de  $\text{Ca}^{+2}$ : paper del  $\text{IP}_3$  i del  $\text{Ca}^{+2}$ . Acció del  $\text{Ca}^{+2}$  com a missatger intracel·lular. Calmodulina: estructura i funció. Senyalització per  $\text{Ca}^{+2}$  a mitocòndria i a nucli.  $\text{Ca}^{+2}$  i apoptosi.

**11. AMP cíclic.** Adenilat ciclases, regulació per proteïnes  $G_s$  i  $G_i$ , altres mecanismes de regulació. Acció del cAMP: proteïna quinasa A: modificació de l'activitat enzimàtica i regulació de la transcripció. Proteïnes CREB, CREM: caracterització i funció. Final de l'acció, fosfodiesterases. Mecanismes de dessensibilització: cas del receptor  $\beta$ -adrenèrgic.

**12. GMP cíclic.** Guanilat ciclases: tipus, modulació de l'activitat. Accions del cGMP: proteïna quinasa G, canals iònics. Funció endocrina del NO.

**13. Receptors amb activitat Ser/Thr quinasa:** activació per  $\text{TGF}\beta$  i altres lligands. Proteïnes Smad: isoformes i mecanisme d'acció a nivell molecular.

**14. Proteolisi regulada i senyalització cel·lular.** Receptors Notch, mecanisme d'activació. Receptors amb dominis "death": activació per  $\text{TNF}\alpha$  i altres lligands. Senyalització cel·lular: via  $\text{NF}\kappa\text{B}$ , activació de caspases i via apoptòtica.

## SEMINARIS

- Caracterització de receptors
- Quantificació d'hormones
- Interpretació de dades experimentals, anàlisi d'articles paradigmàtics per l'avenç dels coneixements en aquesta matèria. Interrelació amb els continguts explicats a teoria.

**AVALUACIÓ : S'avaluarà la preparació i participació als diferents seminaris proposats. Equivaldrà un 10 % de la nota final.**

## PRÀCTIQUES

OBJECTIU: Estudi de senyals apoptòtiques

TÈCNiques: Aïllament d'òrgànuls. Immunoblot

ORGANITZACIÓ: **Intensives. Assistència obligatòria. Veure programació.**

**AVALUACIÓ: El primer dia de pràctiques es passarà un qüestionari que els alumnes hauran de presentar contestat el darrer dia de pràctiques.**

**S'avaluarà el qüestionari presentat que equivaldrà un 5 % de la nota final.**

## AVALUACIÓ CONTINUADA

Es realitzarà una prova de síntesi en els períodes de juny i setembre.  
La nota final serà la suma de la obtinguda en els seminaris, la de pràctiques i la de la prova de síntesi. Amb les següents proporcions, 10% (Seminaris) 5% (Pràctiques) i 85 % (prova de síntesi) .

## BIBLIOGRAFIA

### Endocrinologia general:

- "Hormones, from molecules to disease" editat per E.E. Baulieu & P.A. Kelly, Chapman and Hall, 1990.
- "Williams Textbook of Endocrinology", editat per Wilson & Foster, Saunders Company, 1992.
- "Endocrinology", M.E. Hadley, Prentice-Hall, 2000.

### Transducció de senyal hormonal:

- "Hormone Signaling", V Goffin & P.A. Kelly, Kluwer Academic Publishers, 2003
- "The Biochemistry of Cell Signalling" E.J.M. Helmreich, Oxford University Press, 2001
- "Molecular Endocrinology", F. Bolander, Academic Press, 1994.
- "Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlations" editat per B.D. Weintraub, Raven Press 1995.
- "Biochemistry of Signal Transduction and Regulation" G. Krauss, Wiley-VCH, 2001.
- "Molecular Endocrinology. Genetic analysis of hormones and their receptors", G Rumsby & S.M. Farrow, Bios Scientific Publishers, 1997
- "Molecular Biology of the Cell", Fourth edició, Alberts et al. Garland Science, 2002.
- "Molecular cell biology" fourth edition, Darnell et al., Freeman and Co., 2000.
- "The Cell. A molecular approach". Cooper, 1997
- "Biochemistry of Signal Transduction and Regulation" 2ª ed. G. Krauss, 2001
- Les Revisions i articles específics s'indicaran per cada tema.