

ENDOCRINOLOGIA MOLECULAR

Professora: Roser Iglesias

Objectius

En els primers temes es pretén donar a l'alumne uns coneixements bàsics sobre les accions de les hormones, sobre els teixits en els que aquestes es formen i la seva regulació. L'objectiu principal d'aquesta assignatura es aprofundir a nivell molecular en l'estudi dels mecanismes d'acció hormonal.

TEORIA

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 retinoics, 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". Síntesi, recanvi i regulació de receptors. Dessensibilització: importància i mecanismes.

8. Proteïnes G: paper general en la transducció del senyal hormonal i regulació per proteïnes RGS. **AMP cíclic.** Adenilat ciclases, regulació per proteïnes Gs i Gi, 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 α -adrenèrgic.

9. 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 IP3. **Fosfolipasa D. Proteïna quinasa C:** tipus, mecanismes d'activació i substrats preferents (MARCKs).

10. 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.

11. Ca²⁺ intracel·lular: distribució, gradients de concentració. Moviments de Ca²⁺: emmagatzemament, alliberació, sistemes d'entrada i sortida de Ca²⁺ en la membrana cel·lular. Generació de la senyal de Ca²⁺: paper del IP3 i del Ca²⁺. Acció del Ca²⁺ com a missatger intracel·lular. Calmodulina: estructura i funció. Senyalització per Ca²⁺ a mitocòndria i a nucli. Ca²⁺ i apoptosi.

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 TGF β 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 TNF α i altres lligands. Senyalització cel·lular: via NF κ 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

PRACTIQUES

- 15 hores, repartides en 4 sessions. Obligatòries.
- Estudi de la regulació de l'expressió de PEPCK en fetge.
- Tècniques: aïllament de RNA; anàlisi per Northern blot i Dot blot.

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 P. R. Larsen, Saunders Company, 2003, o bé la edició en espanyol del 2004.
- "Endocrinology", M.E. Hadley, Prentice-Hall, 2000.

Senyalització cel.lular:

- "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", Second Ed. F. Bolander, Academic Press, 1994
- "Molecular Endocrinology", Third Ed. F. Bolander, Academic Press, 2005.
- "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 edición, Alberts et al. Garland Science, 2002.
- "Molecular cell biology" fourth edition, H Lodish et al., Freeman and Co., 2003.
- "The Cell. A molecular approach". Cooper, 1997
- Les revisions i articles específics s'indicaran per cada tema (dossier electronic).

Metodologia Docent

- Classes de teoria: s'impartiran amb ordinador i canó de projeccions. Les presentacions es publicaran en el dossier electrònic amb anterioritat.
- Seminaris: treball de anàlisi i discussió de dades en grups reduïts i exposició de conclusions per part dels alumnes.

- Pràctiques: coordinades amb els continguts teòrics de la assignatura, discussió dels resultats experimentals.

Avaluació continuada

- S'avaluarà la preparació i participació als diferents seminaris proposats (15% de la nota final).
- Pràctiques: s'avaluarà el seguiment de les pràctiques (5% de la nota final)
- Prova de síntesi: se inclouran preguntes corresponents als ensenyaments impartits en les classes teòriques, seminaris i pràctiques. En aquest a prova s'intentarà avaluar no sols el coneixement de continguts teòrics si no també el grau d'assimilació i la capacitat d'integració de coneixements assolits per l'alumne. En relació a seminaris i practiques s'avaluarà també la capacitat per interpretar dades experimentals. Caldrà obtenir una puntuació mínima de 4.5 sobre 10.
- Puntuació final: 80% per prova de síntesis, 15% per seminaris i 5% per pràctiques. Caldrà obtenir un mínim de 5 per aprovar l'assignatura.