



## UNIVERSITÀ DI PISA FISIOLOGIA UMANA

---

### GIAN CARLO ALFREDO GIUSEPPE DEMONTIS

Anno accademico	2019/20
CdS	CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE
Codice	263EE
CFU	6

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
FISIOLOGIA UMANA	BIO/09	LEZIONI	47	GIAN CARLO ALFREDO GIUSEPPE DEMONTIS

#### Obiettivi di apprendimento

##### *Conoscenze*

L'insegnamento di Fisiologia Umana fornisce le conoscenze necessarie alla comprensione dei meccanismi che presiedono alle funzioni vitali dell'organismo e alla loro regolazione. Queste conoscenze sono necessarie nell'ambito dei corsi di chimica farmaceutica e di farmacologia per la comprensione dei meccanismi di azione dei farmaci che agiscono sulla funzione cardiovascolare e nervosa.

##### *Modalità di verifica delle conoscenze*

L'acquisizione delle conoscenze durante il corso viene verificata mediante somministrazione di questionari a scelta multipla, che vengono commentati e spiegati dopo aver richiamato le conoscenze necessarie all'analisi dei quesiti.

##### *Capacità*

L'insegnamento di Fisiologia Umana permette allo studente di acquisire la capacità di utilizzare le conoscenze fornite per valutare la risposta dell'organismo a sollecitazioni fisiologiche o anche non fisiologiche.

##### *Modalità di verifica delle capacità*

La verifica dell'acquisizione delle competenze viene valutata tramite la capacità di discriminare affermazioni vere da quelle false circa le risposte funzionali di un organismo a varie sollecitazioni che originano dal suo interno o dall'esterno.

##### *Comportamenti*

Vengono osservati l'interesse degli studenti verso gli argomenti trattati e la loro capacità di attenzione durante le lezioni.

##### *Modalità di verifica dei comportamenti*

L'interesse degli studenti verso gli argomenti trattati e la loro capacità di attenzione vengono valutati mediante la presentazione ed il commento in aula di domande a scelta multipla che, a partire dalle conoscenze fornite, permettono di individuare le affermazioni corrette relative a meccanismi fisiologici da quelle non corrette.

##### *Prerequisiti (conoscenze iniziali)*

I prerequisiti sono costituiti da informazioni iniziali sull'organizzazione morfo-funzionale delle cellule animali, sull'anatomia del corpo umano, sulla statica e dinamica dei fluidi e sull'elettromagnetismo.

##### *Programma (contenuti dell'insegnamento)*

La diffusione: la legge di Fick. Relazione tra spazi percorsi e tempo di diffusione. Significato del coefficiente di diffusione e dipendenza da peso molecolare e viscosità del solvente. Incompatibilità della diffusione con strutture di dimensioni maggiori di circa 1 mm. Esempi biologici: significato dei limiti imposti dalla diffusione alla crescita di aggregati cellulari. Potenzialità delle cellule staminali per la terapia rigenerativa delle patologie degenerative, per la valutazione di efficacia e sicurezza di molecole di sintesi. Genesi di strutture tridimensionali in vitro a partire da staminali e limiti imposti dalla diffusione. Organ-on-a-chip. Human-on-a-chip.

Compartimenti intra ed extracellulari e plasma: differenze di concentrazione ionica e significato. Diffusione attraverso matrici lipidiche: dipendenza dal coefficiente di partizione olio/acqua e legge di Fick. Osmolarità e tonicità delle soluzioni fisiologiche: esempi, discrepanze e loro interpretazioni. Permeazione tramite proteine e canali: distinzione uniporti, simporti ed antiporti. Proprietà dei carriers: saturazione, specificità di



## UNIVERSITÀ DI PISA

substrato e competizione. Trasporti facilitati: esempi. Energia e trasporti attivi. Trasporti attivi primari: esempi e rilevanza funzionale. Esempi e rilevanza funzionale trasporti attivi primari. Trasporti attivi secondari: esempi e rilevanza funzionale. Interazione funzionale tra trasporti: azione della digitale. Potenziale di membrana e calcolo  $\Delta G$  associato al passaggio di cariche lungo un campo elettrico. Potenziali di diffusione: derivazione equazione di Nernst. Esempi di potenziali associati a gradienti elettrochimici e diffusione. Effetto del gradiente del potassio sul potenziale di membrana. Limiti di applicabilità dell'eq.ne di Nernst e equazione di Goldman-Hodgkin-Katz. ESERCITAZIONE (1h): Calcolo  $\Delta G$  NA/K ATPasi. Esempi domande diffusione. Potenziali di diffusione: esempi e significato eq.ne Hodgkin-Goldman-Katz.

Analogo elettrico membrana plasmatica: significato capacità, resistenza e batteria. Risposte agli stimoli elettrici e loro decremento spaziale: costanti di tempo e di spazio, definizione e significato. Il potenziale d'azione: soglia, specificità per tipo cellulare e propagazione senza decremento. Meccanismi di propagazione senza decremento del potenziale d'azione: ruolo delle correnti locali. Velocità di conduzione e diametro degli assoni. Diametro assonale, costante di spazio e velocità di conduzione. Guaina mielinica e velocità di conduzione. Ruolo del gradiente del sodio nella genesi del potenziale d'azione. Distinzione tra correnti del sodio e del potassio: regolazione a feedback positivo e negativo. Canali ionici come bersagli terapeutici. Struttura canali sodio: subunità alfa e beta. Struttura subunità alfa: organizzazione in domini e segmenti transmembrana. Segmento S4 come sensore voltaggio. Ansa tra S5 e S6 come poro. Struttura canali Calcio: subunità alfa1, beta e alfa2/delta e analogia con canali sodio. Struttura canali potassio: ruolo S4 e ansa tra S5 e S6. Modello canale potassio. Interazione funzionale tra canali per regolazione calcio interno. Tecnica del voltage-clamp e l'analisi delle correnti dipendenti dal voltaggio. Effetto della TTX sulla corrente del sodio e impatto funzionale. Effetto conotossina GVIA su canali N. Effetto funzionali di tossine e mutazioni su canali K.

Inattivazione e refrattarietà relativa: significato funzionale. Inattivazione, effetto pronasi e modello del ball and chain. ( Riepilogo legame diffusione epotenziale di membrana: precisazione ruolo cariche negative proteiche citoplasmatiche interne e negatività transmembrana. Esempi di quesiti su potenziale di membrana e sue modifiche in risposta a variazioni di conduttanza. Esempi di quesiti su diffusione, trasporti, potenziale d'azione, conduzione nervosa, struttura canali. Problematiche tecniche della tecnica del voltage-clamp: shunt membrana da parte sharp electrodes e sua stima. Innovazione del patch-clamp e formazione giga-seal. Limiti del patch-clamp manuale e sviluppo automatizzazione patch-clamp in ambito farmaceutico. Esempi applicativi e costi connessi.

Comunicazione sinaptica: differenze tra sinapsi chimiche ed elettriche. Caratteristiche sinapsi chimiche: vescicole presinaptiche e recettori postsinaptici. Riempimento, docking e priming vescicole: ruolo sinaptobrevina e sistemi antiporto con protoni. Ruolo canali calcio N e P/Q nella fusione vescicolare. Risposte postsinaptiche: rapide/lente, eccitatorie/inibitorie. Struttura recettori ionotropi per Ach: selettività ionica e blocco con curaro. Differenza tra recettori nicotinici e muscarinici. Recettori ionotropi per GABA e glicina: modulazione allosterica con benzodiazepine. Recettori ionotropi glutammato: AMPA, KA, NMDA, modulazione glicina e blocco magnesio. Recettori metabotropi per noradrenalina: alfa1, alfa2, beta, vie trasduzione e amplificazione del segnale. Ricaptazione trasmettitore e degradazione Ach. Trasmettitori peptidici. Esempi alterazioni sinapsi in patologie neurologiche e psichiatriche. Patologie del rilascio vescicolare: tetano, botulismo e distonie. Patologie trattate con inibitori o agonisti dei recettori postsinaptici: schizofrenia, ansia ed epilessia. Patologie trattate con inibitori della ricaptazione o della degradazione del trasmettitore: morbo di Alzheimer, miopatie, depressione. Patologie trattate con precursori dei trasmettitori: morbo di Parkinson

Discussione domande d'esame tipo sulla trasmissione sinaptica.

Elaborazione informazione: sommazione temporale, sommazione spaziale, inibizione presinaptica. Modalità sensoriale conscie ed inconscie. Elaborazione informazioni sensoriali: adattamento e suo significato funzionale nei diversi recettori. Risoluzione spaziale e sue variazioni con dimensioni campi recettivi delle diverse regioni cutanee. Vie sensoriali lemniscali e spinotalamiche. Aree corticali sensoriali e motorie. Mappe somatotopiche e loro distorsione: significato. Rielaborazione informazione e illusioni percettive. Termoccezione e nocicezione, primo e secondo dolore: significato e distinzione. Dolore riferito: interpretazione e significato diagnostico. Nocicezione termica e canale TRPV1: selettività ionica. Modulazione nocicettori: ruolo bradichinina, NGF, PGE e oppioidi. Interneuroni inibitori e modulazione dolore: teoria del cancello. Sostanza grigia periacqueductale e vie discendenti nella nocicezione. Effetti pre e postsinaptici oppioidi endogeni: azione selettiva su fibre C. Dolore infiammatorio e neuropatico: ruolo canali Hcn2. Tecniche per la generazione di animali transgenici: il sistema LoxP-Cre ricombinasi. Eliminazione funzionale esoni 2 e 3 canale HCN2 nei nocicettori: controllo espressione CRE ricombinasi tramite promotore canali Nav1.8. Tecniche comportamentali per l'analisi del dolore infiammatorio e neuropatico. Domande su nocicezione e sua modulazione.

Anestetici locali: definizione e proprietà chimiche. Relazione tra pK e tempo induzione anestesia. Meccanismo azione anestetici: interazione con il poro. Accesso al poro dall'interno. Relazione tra pH extracellulare e tempo di induzione ed efficacia dell'anestetico. Blocco uso e frequenza dipendente. Costante di spazio ed efficacia degli anestetici locali. Richiami anatomia occhio: cornea, sclera, lente, fovea, corpo ciliare, camera anteriore e posteriore. Tonicità occhio: produzione e deflusso umor acqueo. Proprietà cornea e rinnovo epitelio. Principi di ottica: indice rifrazione, fuoco principale, fuochi coniugati. Definizione diottria. Aberrazione sferica e cromatica. Accomodazione: meccanismo e controllo nervoso. Riflesso pupillare: midriasi e miopia e controllo nervoso tramite sistema autonomo. Principali difetti visivi e loro correzione. Presbiopia. Organizzazione mucosa olfattiva. Vie olfattive, cellule mitrali e glomeruli olfattivi. Anosmie specifiche: evidenza recettori. Caratteristiche recettori per gli odori: variabilità residui AA TM4 e TM5. Meccanismi di trasduzione olfattiva: ruolo Golf, e ACIII. Effetto cAMP su canale CNG. Azione  $Ca^{2+}$  su canale cloro calcio-dipendente e depolarizzazione. Codice combinatoriale per gli odori: logica ed evidenze. Riduzione sensibilità olfattiva con l'età: evidenze. Esempi domande esame su vista e olfatto.

Struttura corteccia cerebrale: cellule piramidali, stellate, a canestro. Risposte sinaptiche e dipoli elettrici corticali. Geometria dendritica e vettori campo elettrico. Segnali EEG: principali onde e correlazione con stato di vigilanza. Analisi del senno tramite EEG: ipnogramma dell'adulto. Variazioni sonno REM e nREM durante la vita. Ruolo serotonina nel controllo del sonno. Sonno e ritmi circadiani: igiene del sonno. Principali corteccie associative. Ruolo corteccia parietale destra nella sindrome eminegligenza controlaterale: interpretazione. Aree del linguaggio: aree del Broca e del Wernicke e principali disfunzione legate alle loro lesioni. Test sodio Amytal. Aree associative frontali e controllo della personalità e della correttezza delle scelte.

Sangue: componente liquida e corpuscolata. Distinzione tra plasma e siero. Composizione proteica del plasma: ruolo albumine come principali determinanti pressione oncotica del plasma e veicolazione elettroliti, ormoni e farmaci. Ematocrito: significato parametri e relazione tra ematocrito e viscosità del sangue. Produzione eritrociti: significato eritroblasti. Linee linfoidi e mieloidi. Marginazione e diapedesi granulociti e monociti in risposta a chemiotassi.

Scambi capillari tessuti: capillari continui e fenestrati. Diffusione e flussi liquidi. Forze di Starling e bilancio filtrazione/riassorbimento. Ruolo vasi linfatici. Muscolo cardiaco: sarcomero, banda M, banda Z, filamenti spessi e sottili. Filamenti sottili: actina filamentosa e globulare, tropomiosina e troponine. Filamenti spessi: siti legame ATP e actina su teste miosina. Ciclo contrattile: ruolo calcio e ATP, formazione ponti trasversali, scorrimento filamenti, rigor mortis. Relazione tensione lunghezza: ruolo numero ponti trasversali. Ciclo cardiaco: pressioni, riempimento ventricolare, frazione eiezione e relazione pressione volume. Regolazione intrinseca eterometrica: effetto variazioni ritorno venoso (precarico) e pressione arteriosa (postcarico) sul lavoro cardiaco. Propagazione impulsi elettrici nel cuore: ruolo sinapsi elettriche. Nodo A/V e sfasamento atrio/ventricoli. Principali correnti miocardio generatore e di lavoro: If, ICaL, I<sub>Na</sub>, I<sub>to</sub>, I<sub>ks</sub>, I<sub>Kr</sub>.



## UNIVERSITÀ DI PISA

Riduzione durata potenziale d'azione con aumento frequenza cardiaca: cumulo attivazione IKs e IKr. Ruolo correnti calcio, pompe e scambiatori nella regolazione del calcio e della contrazione muscolare cardiaca. Organizzazione sistema nervoso autonomo: fibre pre e postgangliari e differenze tra orto e parasimpatico. Trasmettitori e recettori pre e postgangliari del para e ortosimpatico. Midollare del surrene come ganglio simpatico. Innervazione del cuore: distinzione tra orto e para simpatico. Effetti del sistema autonomo sul cuore: cronotropo, dromotropo, batmotropo e inotropo. Effetto inotropo positivo dell'ortosimpatico. Distinzione tra regolazione intrinseca della tensione ed inotropismo. Meccanismo di trasduzione dei recettori beta1: effetto sulle correnti del calcio e sulla forza di contrazione. Effetti cronotropi: modulazione della If da parte del sistema autonomo. Blocco vagale mediante azione diretta sui canali potassio. Potenziali d'azione e EKG: relazione. Vettori cardiaci e segnale EKG: ruolo dei dipoli elettrici e variazioni durante il ciclo cardiaco. Principali derivazioni: Einthoven, Godberger, Wilson. Assi di derivazione e convenzione segni. Esempi applicativi. Variazioni patologiche EKG. Richiami emodinamica: relazione tra flusso, pressione e resistenza. Resistenza: effetto viscosità mezzo e calibro vasi. Struttura vasi: vasi resistenza e capacità. Relazione tra velocità flusso e area sezione trasversa. Compliance arteriosa: definizione, significato funzionale e variazioni con età. Regolazione circolo: controllo calibro tramite contrazione muscolatura liscia vasi. Controllo locale: esempio effetto ischemia transiente. Effetto fattori tissutali (O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>) ed endoteliali (NO, endotelina) sul tono vasale. Meccanismo azione NO: emivita, modulazione guanilato ciclas. Autoregolazione miogena: descrizione e significato funzionale. Regolazione nervosa: tono adrenergico e contrazione muscolo liscio vascolare. Effetti vasocontrittori e vasodilatatori dei recettori alfa1 e beta2 adrenergici. Differenze tra noradrenalina e adrenalina. Esempi quesiti d'esame. Derivazione curva funzione vascolare: condizioni e significato. Esempi applicazione curva funzione vascolare a semplici variazioni emodinamiche. Interazione cuore/vasi: punto di equilibrio tra curva funzione vascolare e curva funzione cardiaca. Analisi variazioni volume vascolare e contrattilità cardiaca. Riflesso barocettivo: localizzazione e proprietà barocettori. Centro integratore ed effettori orto e parasimpatici. Risposte ad aumento e riduzione di pressione. Ruolo funzionale barocettori: effetto denervazione, chiusura carotidi, ortostatismo ed emorragia. Organizzazione in parallelo sistema vascolare. Variazioni gittata cardiaca e redistribuzione flussi nell'esercizio fisico. Richiami anatomia rene: corticale e midollare. Il nefrone come unità funzionale: strutture vascolari ed epiteliali. Caratteristiche urine. Processi formazione urine: filtrazione, riassorbimento e secrezione. Struttura filtro glomerulare. Forze di Starling e ultrafiltrazione. Composizione ultrafiltrato: coefficiente filtrazione. Processi riassorbimento tubulare: modello tre compartimenti. Meccanismi riassorbimento bicarbonato e glucosio nel tubulo prossimale. Diuresi osmotica nel diabete. Riassorbimento tubulare proteine. Secrezione tubulare: sistemi per anioni e cationi e significato funzionale. Clearance come indice di purificazione. Clearance renale: principi applicativi. Clearance creatinina, PAI, inulina e glucosio: significato funzionale dei valori. Struttura e proprietà dei trasporti nell'ansa di Henle. Trasportatore NKCC, canale ROMK riassorbimento calcio: modulazione da parte calcemia. Trasporti tubulo contorto distale. Generalità su ormoni. Regolazione osmolarità del plasma da parte ADH: ruolo osmocettori. Azione ADH su riassorbimento acqua dotto collettore: ruolo cAMP e PKA in traslocazione AQP2 verso membrana apicale. Ruolo urea e vasa recta nel controllo volume e osmolarità urine. Esempi regolazione volume e osmolarità plasma da parte ADH. Ruolo renina, angiotensina nella produzione aldosterone. Azione aldosterone sul dotto collettore: aumento trascrizione canale Naep, pompa Na/K e canale K. Esempio regolazione produzione renina. Esempio azione angiotensina II su rene e vasi. Glucosio, grassi e glicogeno come riserva energetica: vantaggi e svantaggi. Regolazione glicemia: fegato come sistema tampone e controllo consumo glucosio da parte muscolo e tessuto adiposo. Principali ormoni dell'omeostasi glucidica. Struttura isole pancreatiche: relazioni tra cellule alfa, beta e vasi. Sintesi e maturazione insulina nei granuli secretori: catene A, B e peptide C. Attività elettrica cellule beta e glicemia. Fasi precoce e tardiva rilascio di insulina. Meccanismi rilascio insulina: ruolo canale K(ATP) e canali Ca<sup>2+</sup>. Rilascio insulina in risposta aumento della glicemia: effetto GLP-1. Caratteristiche recettore insulinico: subunità alfa, beta ed attività tirosin chinasi. Ruolo IRS-1. Principali effetti insulina sui tessuti. Aumento captazione AA e K<sup>+</sup>. Trascrizione gene GLUT-4 e significato funzionale. Aumento trasporto glucosio: traslocazione GLUT-4. Valutazione omeostasi glucidica: curve da carico. Azioni epatiche glucagone e confronto con insulina: ruolo nel controllo glicemico. Epifisi e circolo portale ipotalamo-ipofisi: ruolo RF ipotalamici. Derivazione ACTH e MSH. Regolazione cortisolo tramite feedback lunghi e brevi. Stimoli ipotalamici regolazione ACTH. Produzione circadiana cortisolo. Tessuti bersaglio e azioni cortisolo. Regolazione gluconeogenesi: aumento catabolismo e riduzione anabolismo proteico. Resistenza insulinica in risposta cortisolo. Morbo bronzino e morbo di Cushing. Produzione ipofisaria GH. Azioni GH su tessuti: meccanismo trasduzione. Adenoma GH-secerenti: crescita prepubere, acromegalia e azioni su cartilagini epifisarie e craniche. Follicolo tiroideo come unità funzionale. Struttura ormoni tiroidei: presenza iodio su residui tirosina tireoglobulina. Assorbimento e ossidazione iodio nella tiroide. Riassorbimento colloidale e liberazione T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> e loro azioni sui tessuti. Effetto carenza ormoni tiroidei su sviluppo somatico e mentale.

### Bibliografia e materiale didattico

Il materiale didattico utilizzato durante le lezioni (slides) e l'accesso alle animazioni utilizzate sono resi disponibile agli studenti, come chiarito nel corso della prima lezione, al link:

[https://www.dropbox.com/sh/jpxzlb4wjxld0j3/AADkPnii1wBZq3\\_X1cd94STia?dl=0](https://www.dropbox.com/sh/jpxzlb4wjxld0j3/AADkPnii1wBZq3_X1cd94STia?dl=0)

Durante la prima lezione vengono anche fornite indicazioni sui libri di testo, sulle modalità e le date d'esame e sulle statistiche relative al superamento dell'esame negli anni precedenti, in modo da permettere allo studente di programmare in maniera informata e consapevole il proprio programma di lavoro.

### Indicazioni per non frequentanti

Consultare il registro delle lezioni online per gli argomenti svolti. Contattare il docente per le slides delle lezioni.

### Modalità d'esame

Esame scritto mediante questionari a scelta multipla. Una sola risposta esatta su cinque opzioni. Un punto per ogni risposta esatta e una penalizzazione di -0.25 per ogni risposta errata.

### Altri riferimenti web

<https://www.dropbox.com/sh/w2yc80ebhioeleb/AAA7y--KqjLNH3M0dKgNcNPOa?dl=0>

