UNIVERSITÀ DI PISA

FISIOLOGIA UMANA

GIAN CARLO ALFREDO GIUSEPPE DEMONTIS

Academic year	2022/23
Course	CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE
Code	263EE
Credits	6

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
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 diffusione. Significato 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 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

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 ?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 ?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: vscicole presinaptiche e recettori postsinaptci. 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. Struttora 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. Termocezione 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 inbitori e modulazione dolore: teoria del cancello. Sostanza grigia periacqueduttale e vie discendenti nella nocicezione. Effetti pre e postsinaptici oppiodi 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 comportamnetali 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. Pricipi di ottica: indice rifrazione, fuoco principale, fuochi coniugati. Definizione diottria. Aberrazione sferica e cromatica. Accomodazione: meccanismo e controllo nervoso. Riflesso pupillare: midriasi e miosi 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 Golff, e ACIII. Effetto cAMP su canale CNG. Azione Ca2+ 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. Distizione 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 eritrobalsti. 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 atri/ ventricoli. Principali correnti miocardio generatore e di lavoro: If, ICaL, Ina, Ito, Iks, IKr.

Riduzione durata potenziale d'azione con aumentooo 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 ortosimaptico. 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 (O2, CO2, K+ e H+) ed endoteliali (NO, endotelina) sul tono vasale.
Meccanismo azione NO: emivita, modulazione guanilato ciclasi. Autoregolazione miogena: descrizione e significato funzionale. Regolazione nervosa: tono adrenergico e contrazione muscolo liscio vascolare. Effetti vasocostrittori 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 plasama 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 Ca2+. Rilascio insulina in risposta aumento della glicemia: effetto GLP-1. Caratteristiche recettore insulinico: subunità alfa, beta ed attività tirosin chinasica. Ruolo IRS-1. Principali effetti insulina sui tessuti. Aumento captazione AA e K+. 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-secernenti: 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 colloide e liberazione T3 e T4 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/oqlvtgzmoe4e5l1/AAD6kmv6Y8XPQAenu8bdBigia?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.

Ultimo aggiornamento 19/02/2023 15:29