3.marzo.2015

Esame: scritto a crocette

Prof: Gian Carlo Demontis demontis@farm.unipi.it

Se passi la parte A o la parte B ma non tutto l'esame tiene il voto e puoi ripresentarti all'appello successivo e fare soltanto la parte non passata.

Testi consigliati: Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati edises

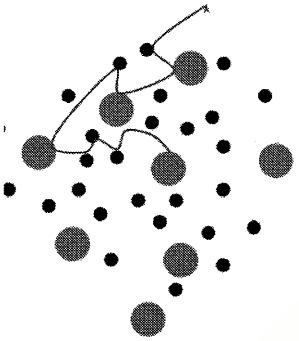
Monticelli fisiologia ambrosiana

Silverthorn fisiologia un approccio integrato ambrosiana

Berne & levy principi di fisiologia

Fisiologia umana

La diffusione:



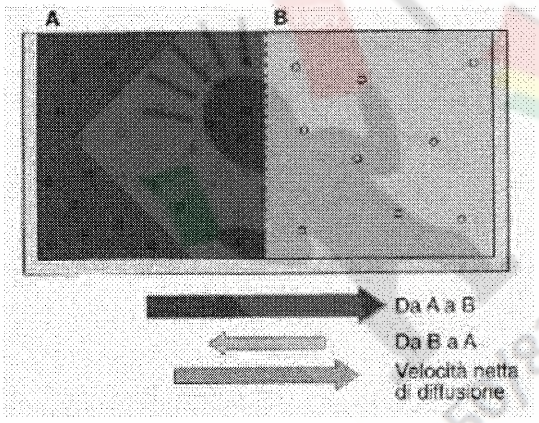
-Per temperature >0°K ogni molecola possiede un'energia cinetica >0, ovvero si muove (agitazione termica).

-L'agitazione termica porta a urti tra molecole. Il moto di una molecola è la conseguenza di questi urti.

-Il moto di una singola molecola appare casuale.

Funzione di coordinamento: ogni pluricellulare ha vari apparati che devono svolgere una funzione, perché questo avvenga devono essere coordinati dal sistema nervoso.

Come si studia la diffusione? Vi sono regole semplici che descrivono questo processo.



Consideriamo un recipiente diviso da un setto in due compartimenti, immaginiamo di avere due soluzioni diverse dal punto di vista della concentrazione (non chimico).

Nel compartimento A immaginiamo di avere un numero maggiore di molecole, se sfilo il setto le due soluzioni vengono a contatto le une con le altre e vengono a crearsi dei movimenti: dal compartimento A le molecole vanno verso B e da B verso A. Questi movimenti si chiamano *flussi unidirezionali*. Devo però considerare il "flusso netto" che sarà quello che va da A verso B perché le molecole in A hanno concentrazione maggiore.

Legge di Fick: $J=D\frac{dC}{dx}$

La legge di Fick descrive la dipendenza della diffusione dalla concentrazione in condizioni stazionarie.

Dove:

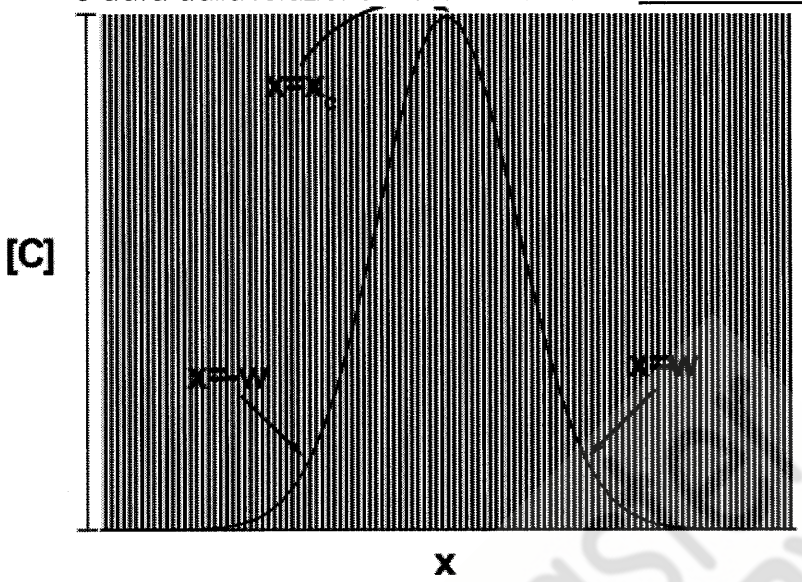
J = flusso di moli $cm^{-2}s^{-1}$

D = coefficiente di diffusione, dipende dalla natura dei partecipanti al processo e dalla temperatura $[D] = [cm]^2\ [sec]^{-1}$

dC/dx = è il gradiente spaziale di concentrazione

Flusso netto: $\int D\frac{DC}{Dx}$

Essendo un processo legato al caso su livello molecolare, la distribuzione spaziale delle molecole è casuale. La distribuzione spaziale delle molecole in seguito alla diffusione è data dalla relazione matematica della **distribuzione normale o di Gauss**.



$$[C](x) = \frac{A}{w \cdot \sqrt{\frac{\pi}{2}}} \cdot e^{-2\frac{(x-x_c)^2}{w^2}}$$

Dove:
x=posizione
[C](x)=concentrazione in funzione di x
A=area sotto la curva
w e –w = valori che delimitano il 95% di A
x_c=posizione iniziale

Il 95% delle molecole sono distribuite tra –w e w.

Qual è la dipendenza dal tempo della diffusione?

w descrive la distribuzione ed è legato al tempo.
Relazione tra w e t nel caso di diffusione monodimensionale → $w=\sqrt{2Dt}$
Se considero la diffusione tridimensionale diventa → $w=\sqrt{6Dt}$
La relazione tra tempo e spazio percorsi non è lineare; per raddoppiare lo spazio percorso mediante diffusione occorre un tempo 4 volte maggiore.

Relazione tra D (coefficiente di diffusione) e PM:

Il coefficiente di diffusione è un qualcosa legato all'attrito che la molecola incontra mentre diffonde.

Nel caso della diffusione in ambiente acquoso la relazione è precisa per molecole con un raggio >>> H_2O

$$D = \frac{k\,T}{6\,\pi\,\eta\,r_s}$$

Assumendo una molecola come una sfera ideale il suo volume sarà:

$V=\frac{4}{3}\pi\,r_s^3$

Assumendo che la densità delle molecole sia costante, il PM è proporzionale al volume. Un aumento di r_s di 10 volte è associato ad un aumento di 1000 volte del PM.

$D \propto (\sqrt[3]{PM})^{-1}$

Per le molecole di interesse biologico $D=1x10^{-5}$ $cm^{-2}s^{-1}$

Distanza di diffusione (μm)	Tempo di diffusione
1	0.5 ms
10	50 ms
100	5 s
1000 (1 mm)	8.3 min
10 000 (1 cm)	14 h

$w=\sqrt{2Dt}$ ← non è lineare quindi i tempi cambiano in base alle varie distanze da percorrere.

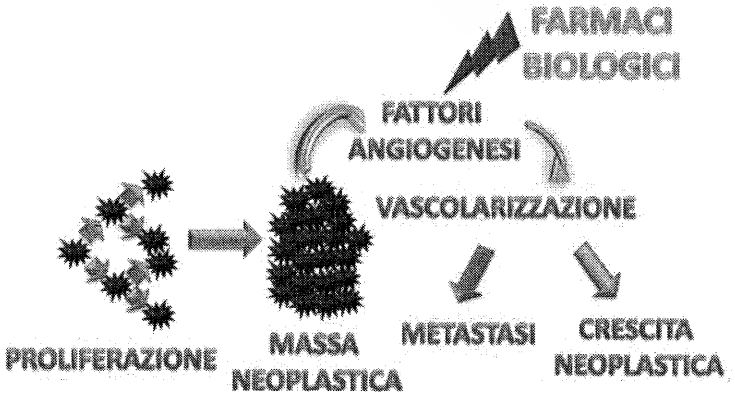
Un organismo quindi non può basarsi solo sulla diffusione, in quanto i limiti imposti dalla diffusione sono molto bassi (lunghezze basse molto tempo).
Quando la distanza da percorrere arriva ad essere 1mm le cose si complicano.

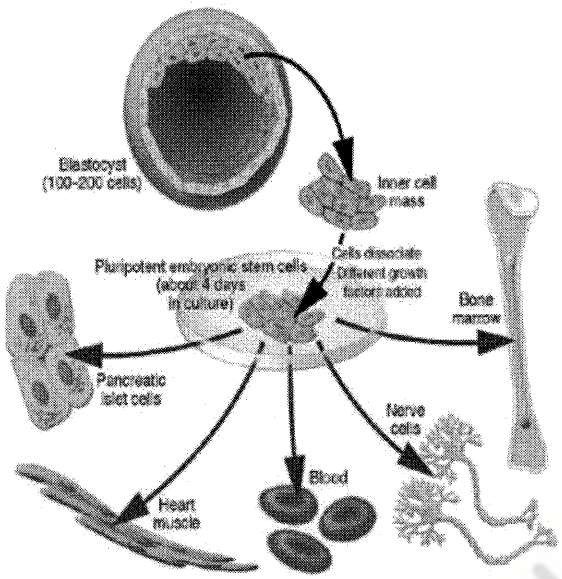
Esempio: stadi di sviluppo "in vitro" di embrione umano

Dalla cellula uovo verso il mondo pluricellulare: avviene la prima divisione cellulare (riunione dei pronuclei). Si passa poi da 2 a 4 cellule (cellule staminali embrionali totipotenti), ognuna di queste cellule possono essere isolate e dare origine ad un nuovo embrione. Da 6 cellule staminali totipotenti si passa allo *stadio di morula*.
Successivamente si ha lo stadio di *blastocisti*. La blastocisti ha dimensione di cica 1mm. I tempi di diffusione su spazi superiori a 1mm (>10 minuti) non consentono la rapida crescita di un tessuto e limitano quindi lo sviluppo di un embrione, quindi non può continuare a svilupparsi in vitro poiché i processi di diffusione sarebbero troppo lunghi.
Nella blastocisti vi sono 2 tipologie di cellule: quelle della massa interna e quelle del sinciziotrofloblasto (sulla parete) e sono quest'ultime che formeranno gli annessi *embrionali* (placenta) che collegano tra loro il sistema vascolare dell'embrione e quello materno, permettendo di far arrivare all'embrione nutrienti ed ossigeno necessari al suo sviluppo. E' allo stadio di blastocisti che avviene l'impianto dell'embrione nell'utero; sino a quel momento l'embrione viene nutrito per diffusione.

Diffusione e neoplasie

Il processo di vascolarizzazione è legato alle dimensioni.
Durante una neoplasia una cellula non risponde più ai segnali delle altre cellule e comincia a dividersi in maniera non controllata e, ad un certo punto, forma una massa tumorale e riesce a crescere per diffusione finché non raggiunge 1mm, a questo punto questa massa neoplastica o dà metastasi precoce oppure promuove la sua stessa vascolarizzazione attraverso la produzione di fattori di angiogenesi.
Alcuni farmaci vanno appunto a bloccare i fattori di angiogenesi.





Embrione allo stadio di blastocisti:
La blastocisti presenta una cavità che contiene, al suo interno, un gruppo di cellule (cellule della massa interna, circa 50): sono le cellule staminali embrionale (ES). Ogni cellula staminale multipotente può origine a tutti i tessuti dell'organismo adulto, ma non a quelli degli annessi embrionali necessari per l'impianto nell'utero.

Come una molecola diventa un farmaco? Una volta ottenuta la molecola (stadio della ricerca di base), vi è lo sviluppo preclinico, bisogna quindi vedere se la molecola funziona sul tessuto e bisogna valutare la sicurezza. Dopodiché si passa allo sviluppo clinico, bisogna quindi testarlo sulle persone, alla fine di tutto ciò se si dimostra sicuro e funzionante diventerà un farmaco. La probabilità che una molecola diventi un farmaco è dello 0,01%. Perché falliscono i farmaci? Soprattutto per l'efficacia e per la sicurezza (effetti collaterali).

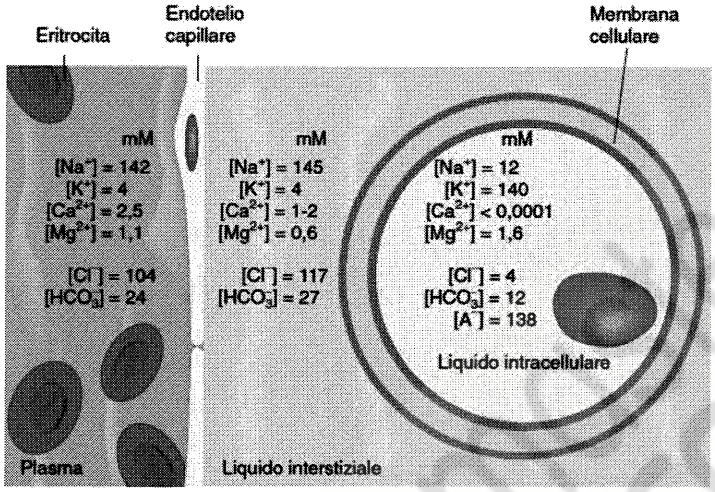
Punti in evidenza:
-Ogni qual volta si raggiunge un volume ≥ 1 mm la diffusione diventa un processo troppo lento e quindi non sufficiente.
-Un'applicazione importante è il blocco dell'angiogenesi per bloccare la crescita neoplastica.
-Vi è la possibilità di generare in vitro tessuti e organi umani a partire da cellule staminali.

Diffusione attraverso la membrana plasmatica: **6.marzo.2015**

Può avvenire in tre modalità:

- ***Diffusione attraverso matrici lipidiche*** (perché la membrana plasmatica è fatta da un doppio strato lipidico)
- ***Osmosi*** (è concetto chimico, ma al tempo stesso ha rilevanza biologica)
- ***Trasporti mediati da proteine*** (parte più rilevante del corso).

In tutti i sistemi umani il loro funzionamento può essere sempre descritto mediante i rapporti tra tre compartimenti (vedi immagine):



1. Sulla sinistra abbiamo un ***primo compartimento*** che riguarda ciò che sta nei vasi (plasma e elementi cellulari che vi stanno all'interno).
2. Un ***secondo compartimento*** è rappresentato dal liquido interstiziale. Tra una cellula e l'altra vi è uno spazio detto *virtuale* che però contiene soprattutto l'acqua corporea. In un individuo che pesa 70kg contiene 42 litri di acqua (60% acqua), 3L di questi sono nei vasi sanguigni i restanti 39L si dividono 10L nel compartimento interstiziale e la restante parte all'interno delle cellule, quindi circa il 25% dell'acqua nell'organismo si trova nel liquido interstiziale.
3. Il ***terzo compartimento*** rappresenta una cellula. Il compartimento intracellulare è separato dal liquido interstiziale dalla membrana plasmatica (doppio strato lipidico).

In tutte le situazioni abbiamo a che fare con equilibrio e scambi tra la cellula e il suo ambiente (il liquido interstiziale) che a sua volta è in equilibrio con il plasma.

Se guardiamo la ***composizione ionica*** nel plasma e nel liquido interstiziale vediamo che sono molto simili:

- La concentrazione sodio è 142mM nel plasma e 145mM nel liquido interstiziale.
- Il potassio è 4mM in entrambi i compartimenti
- Il calcio è 2,5mM nel plasma e 1-2mM nel liquido interstiziale
- Il magnesio è 1,1mM nel plasma e 0,6mM nel liquido interstiziale
- I cloruri nel plasma sono 104mM e nel liquido interstiziale sono 117 mM
- Gli ioni bicarbonato sono 24mM nel plasma e 27 mm nel liquido interstiziale.

Possiamo dire, sostanzialmente, che i liquidi interstiziali sono in equilibrio con il plasma. Il volume di sangue che viene portato permette di mantenere costante la composizione ionica dei liquidi interstiziali.

Ben diversa è la situazione quando andiamo ad osservare la composizione ionica del liquido interstiziale rispetto a quella cellulare:

- La concentrazione di sodio nella cellula è 12mM quindi è 10 volte minore rispetto alla concentrazione del sodio nel liquido interstiziale.
- Viceversa il potassio ha una concentrazione bassa nel liquido interstiziale e una molto alta (140mM) nella cellula.