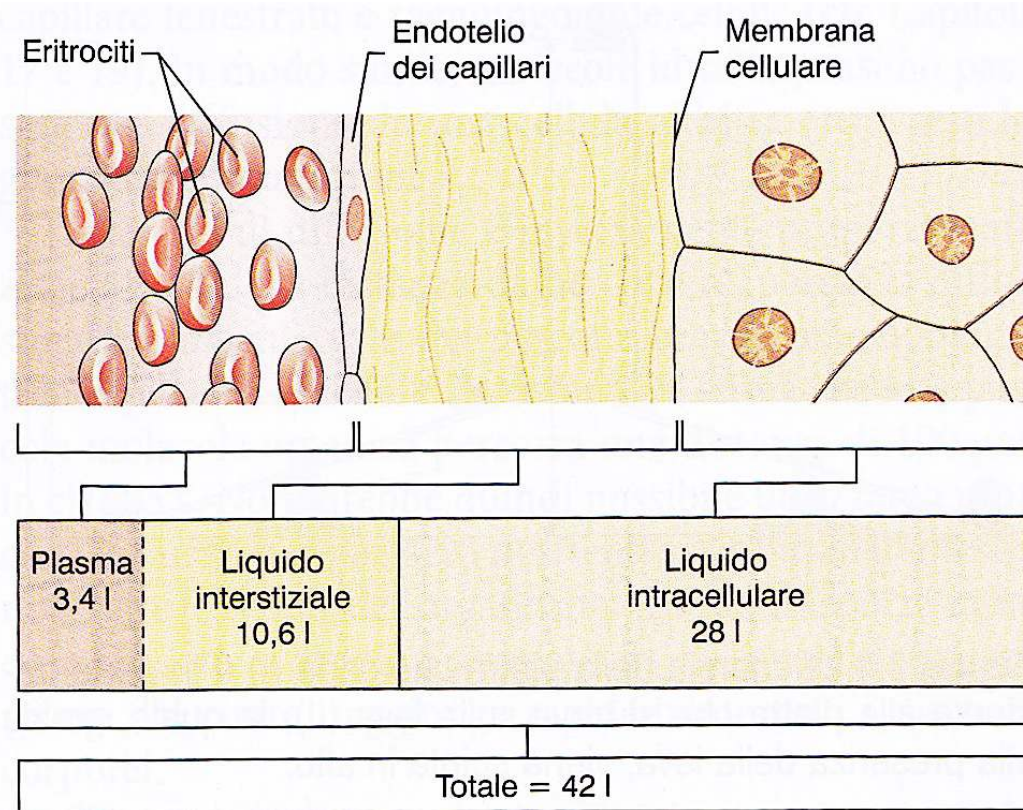


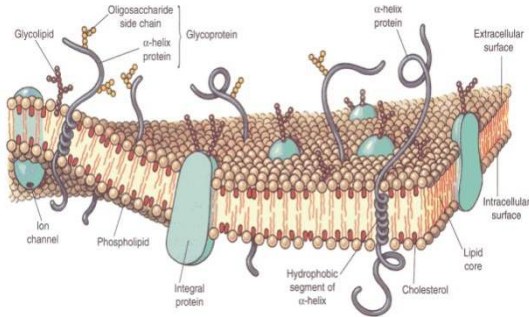
**Concentrazione di ioni e proteine in diversi compartimenti dell'organismo**

Compartimento	Na <sup>+</sup> (mM)	K <sup>+</sup> (mM)	Cl <sup>-</sup> (mM)	Ca <sup>2+</sup> (mM)	Proteine (g/l)
Cellulare	15-40	150	10-40	10 <sup>-4</sup> -10 <sup>-6</sup>	200
L. interstiziale	145	4-5	100	2.5	0
Plasma	145	4-5	100	2.5	70

Tra “mezzo interno” (OUTSIDE) e liquido intracellulare (INSIDE) esistono notevoli differenze di concentrazione di sostanze/ioni. Molta energia della cellula è deputata al mantenimento dell’omeostasi di tali concentrazioni



La separazione tra plasma e liquido interstiziale è più permeabile rispetto a quella fra liquido interstiziale ed ambiente intracellulare.



Barriera di selettività  
tra cellule e ambiente  
extracellulare

Mantenimento delle  
differenze tra  
l'ambiente intra ed  
extracellulare

Mantenimento delle  
differenze tra  
compartimenti interni  
e citoplasma cellulare  
(membrane degli  
organuli sub-cellulari)

Ciò è reso  
possibile dalle  
caratteristiche  
del doppio  
strato lipidico e  
dalle proteine di  
trasporto della  
membrana

Il flusso (f) di un soluto attraverso una superficie di area A è la quantità di questo che attraversa l'area nell'unità di tempo

$$f = \frac{n}{N \times A \times \Delta t}$$

dove n è il numero di particelle che attraversano la membrana e N è il numero di Avogadro. Il rapporto  $n/N$  rappresenta il numero di moli di soluto.

L'intensità del flusso totale (F) può essere espressa in funzione della forza che lo produce (X) mediante l'**equazione di Teorell**

$$F = k \times X$$

dove k è una costante di proporzionalità che dipende dalle caratteristiche del soluto, del solvente e della geometria del volume in cui tale flusso si realizza.

L'equazione di Teorell è valida solo se le singole particelle di soluto che si spostano nella soluzione non interagiscano tra di loro (**principio dell'indipendenza dei flussi**).

La “driving force” può essere di natura diversa:

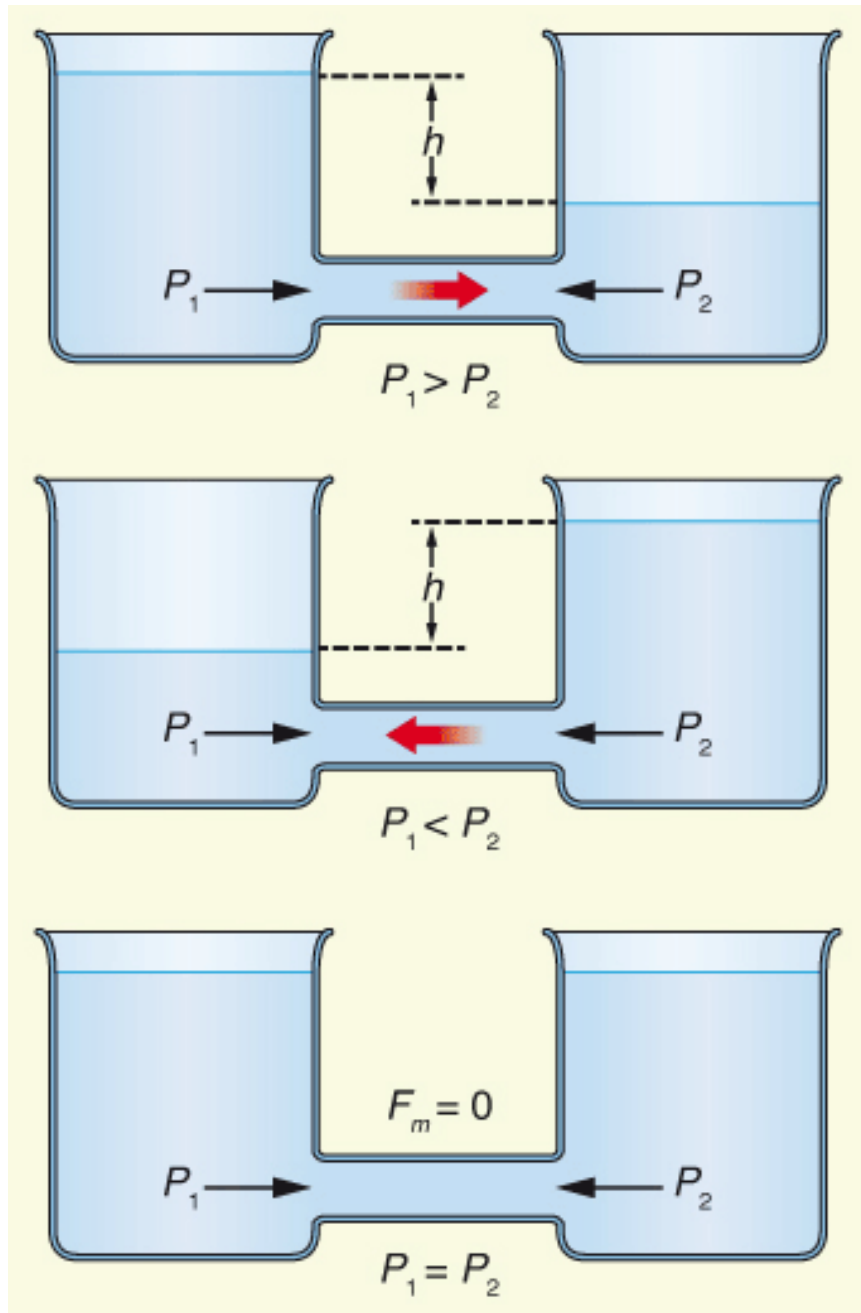
- differenza di pressione idraulica (genera un flusso di massa)
- differenza di concentrazione di particelle in zone diverse della soluzione (genera una diffusione)
- differenza di potenziale elettrico (genera una migrazione in campo elettrico)



## Il flusso di massa

$$F_m = K_m \times \Delta P$$

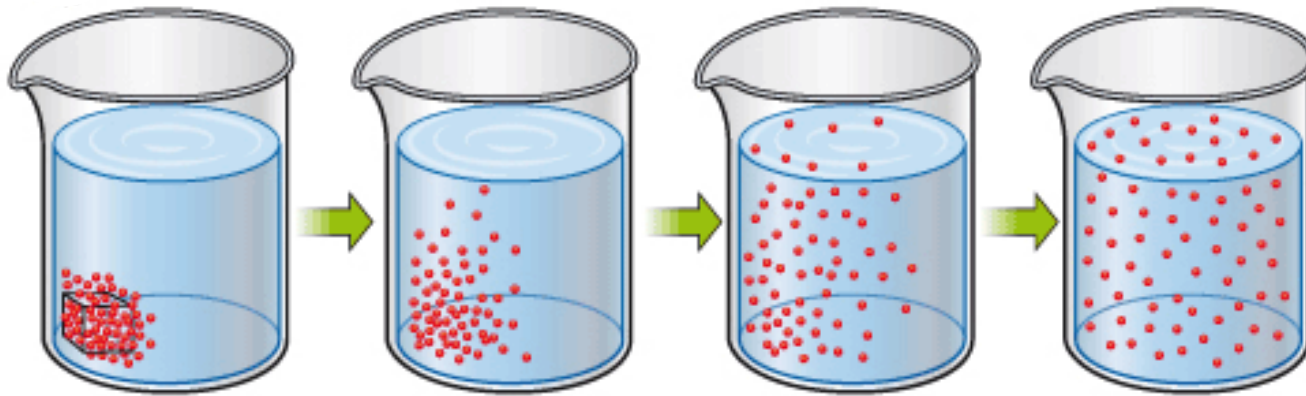
dove  $K_m = 4\pi r^4 / 8\eta l$



## La diffusione nelle soluzioni: prima legge di Fick

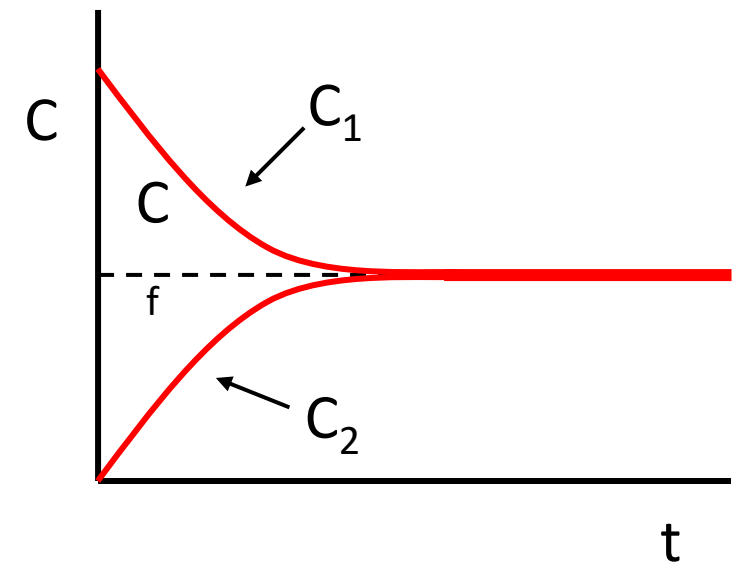
$$F_d = K_d \cdot \Delta C$$

$K_d$  è il coefficiente di diffusione libera ed è inversamente proporzionale alla radice cubica del peso molecolare del soluto (relazione di Einstein). Questa equazione è detta **prima legge di Fick**.



Flusso unidirezionale

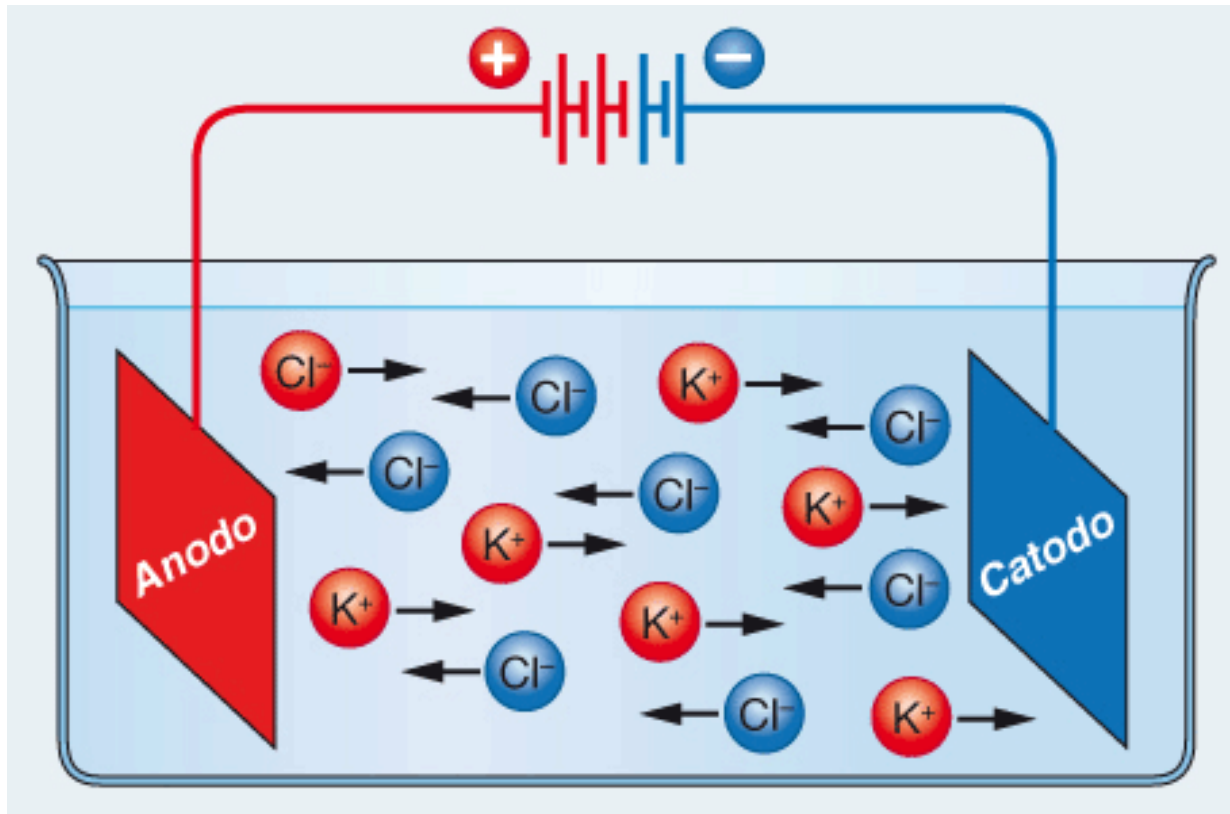
$$\begin{aligned} f_{1 \rightarrow 2} &= k_d \times C_1 \\ f_{2 \rightarrow 1} &= 0 \end{aligned}$$



Flusso bidirezionale

$$\begin{aligned} f_{1 \rightarrow 2} &= k_d \times C_1 \\ f_{2 \rightarrow 1} &= k_d \times C_2 \end{aligned}$$

## La migrazione in un campo elettrico



$$F_e = zK_e \cdot \Delta V$$

che è la formulazione della **legge di Ohm** ( $I = 1/R \cdot \Delta V$ ) riferita ad una soluzione di elettroliti (conduttore di II specie). La costante di proporzionalità dipende fra l'altro dalla valenza ( $z$ ) degli ioni.

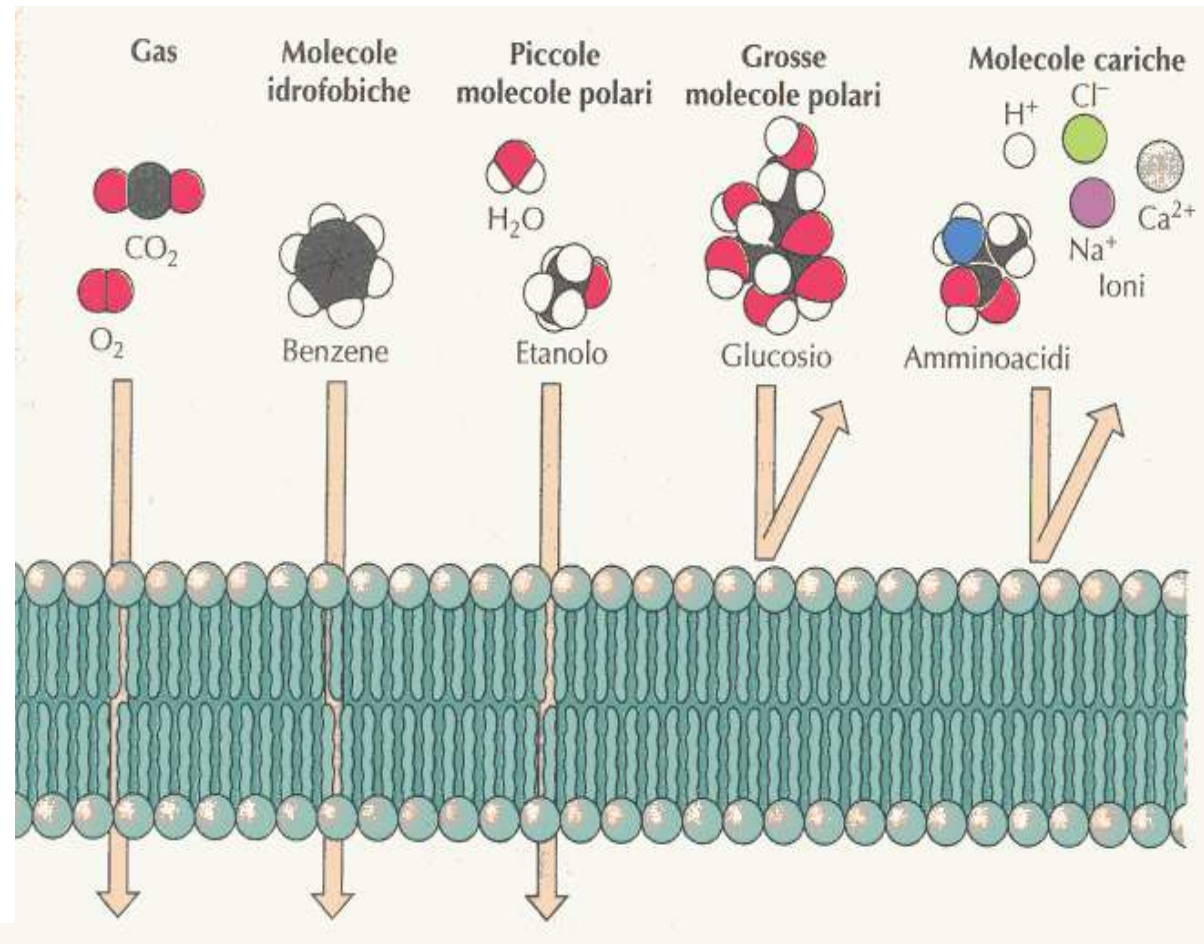


Nei liquidi interni degli organismi le particelle dei soluti sono soggette simultaneamente sia ad un gradiente di concentrazione che ad un gradiente elettrico.

In questo caso si parla di elettrodiffusione che viene descritta dall'**equazione di Nerst-Plank**

$$F_{ed} = K_d \cdot \Delta C + zK_e \cdot \Delta V$$

La differenza di concentrazione e la differenza di potenziale generano il **gradiente elettrochimico**.



Il passaggio di una sostanza attraverso la membrana cellulare dipende dalla **permeabilità** che la membrana ha per tale sostanza, descritta dal **coefficiente di permeabilità** (P).

P è pressoché indipendente dalle dimensioni molecolari ma dipende soprattutto dal carattere polare o apolare della molecola.

Una sostanza può attraversare la membrana per semplice diffusione utilizzando due vie:

- ✓ la **diffusione** attraverso la matrice lipidica
- ✓ la **migrazione nei canali idrici** che attraversano la membrana

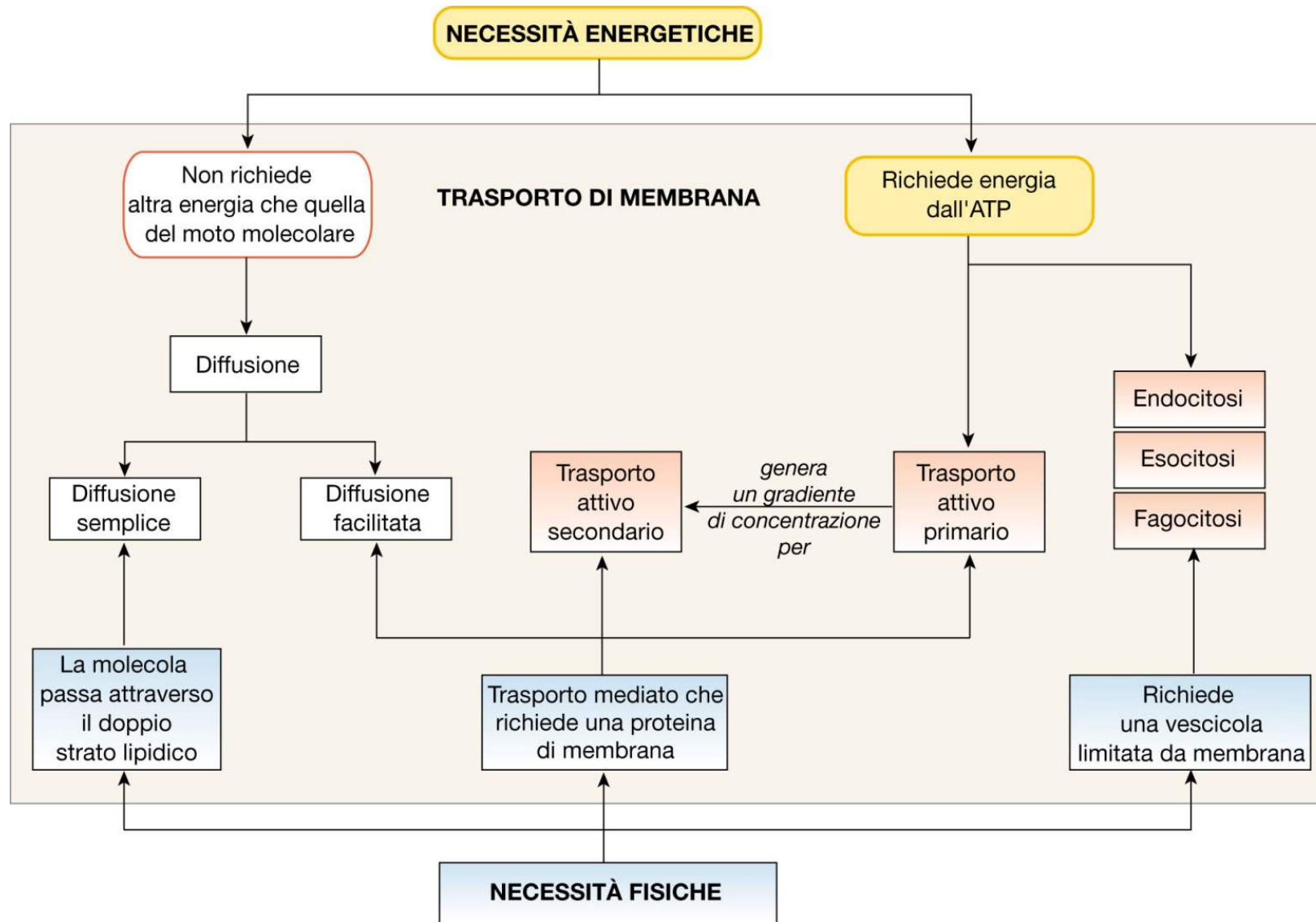
La prima via è preferenziale per le sostanze **liposolubili**, la seconda via è preferenziale per l'acqua e le sostanze **idrosolubili**.

La diffusione semplice non è applicabile alla maggior parte delle molecole vitali (glucosio, aminoacidi) perché

- ⌘ hanno carattere **polare**
- ⌘ hanno **dimensioni** quasi sempre maggiori a quelle dei canali idrici
- ⌘ necessitano di attraversare la membrana **contro gradiente** di concentrazione

Il trasferimento di queste sostanze attraverso la membrana è reso possibile per **trasporto mediato**

# Permeabilità di membrana e fenomeni di trasporto



Nel caso in cui la sostanza sia una sostanza priva di carica (**anelettrolita**), il passaggio attraverso la membrana può essere descritto semplicemente dalla **1ª legge di Fick**, valida per la diffusione libera nelle soluzioni

$$F = P \times (C_{\text{out}} - C_{\text{in}})$$

Dove P è il **coefficiente di permeabilità**.

$$P = \frac{K_{\text{dm}}}{\Delta x}$$

$$F = \frac{K_{\text{dm}}}{\Delta x} \times \Delta C$$

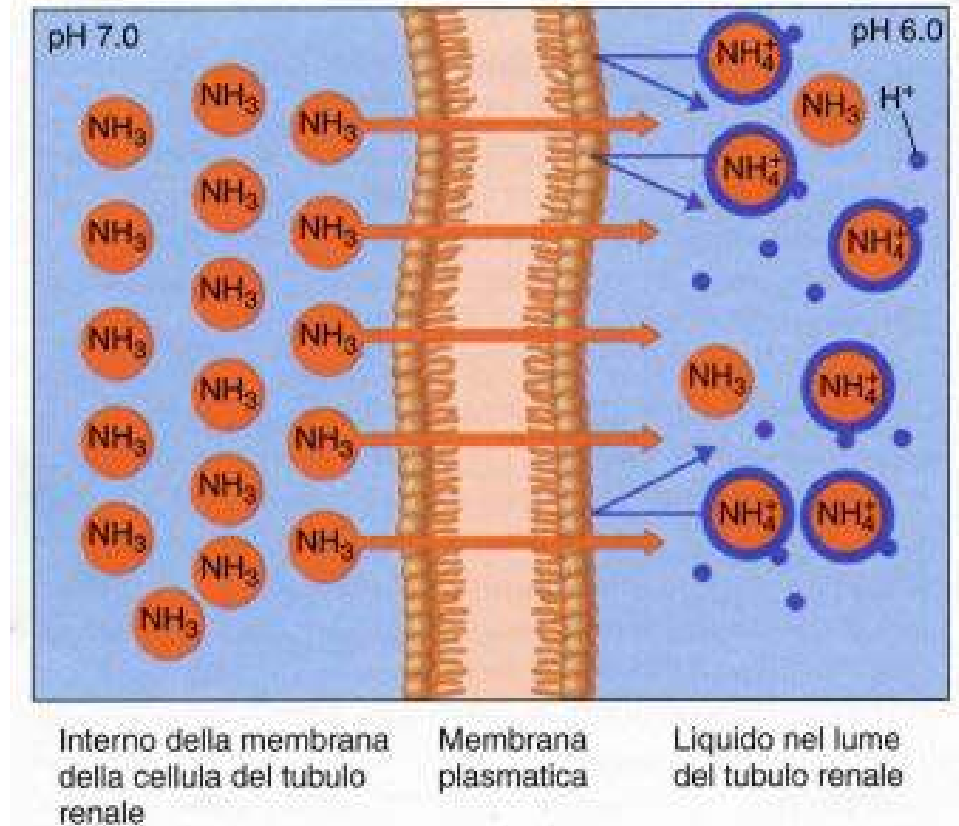
$K_{\text{dm}}$  = coefficiente di  
diffusione nel materiale  
costitutivo della membrana  
 $\Delta x$  = spessore della  
membrana



È un tipo di diffusione unidirezionale che avviene a livello delle cellule degli epiteli (mucosa gastro-enterica, tubuli renali) da parte di molecole che possono non polari (liposolubili) ad un lato della membrana, ed in forma polare (idrosolubile) all'altro lato.

Un esempio è rappresentato dall'**ammoniaca** che attraversa la membrana luminale delle cellule dei tubuli renali in forma indissociata ( $\text{NH}_3$ ) liposolubile e a contatto con il liquido intratubulare si idrata e si dissocia in forma ionica ( $\text{NH}_4^+$ ) idrosolubile.

## La diffusione non ionica



Anche molecole di interesse farmacologico come l'**acido salicilico** e la **chinina** (acidi deboli) sono soggetti a questo tipo di trasporto.

## La diffusione semplice: la migrazione nei canali membranali

L'acqua e molti ioni inorganici ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{NH}_4^+$ , ecc.) grazie alle loro piccole dimensioni riescono ad attraversare la membrana attraverso i **canali idrici**.

Il flusso di questi elementi si discosta molto dalla prima legge di Fick a causa delle cariche elettriche e per la ristrettezza dei canali (8 Å).

Sono possibili due tipi di passaggio:

→ **diffusione libera**, per particelle di dimensioni molto inferiori a quelle del canale (almeno 10 volte)

→ **diffusione ristretta**, per particelle di dimensioni appena inferiori a quelle del canale

Nel **passaggio per diffusione libera** è ancora applicabile la prima legge di Fick a condizione che l'area disponibile per la diffusione è la somma delle sezioni di tutti i canali.

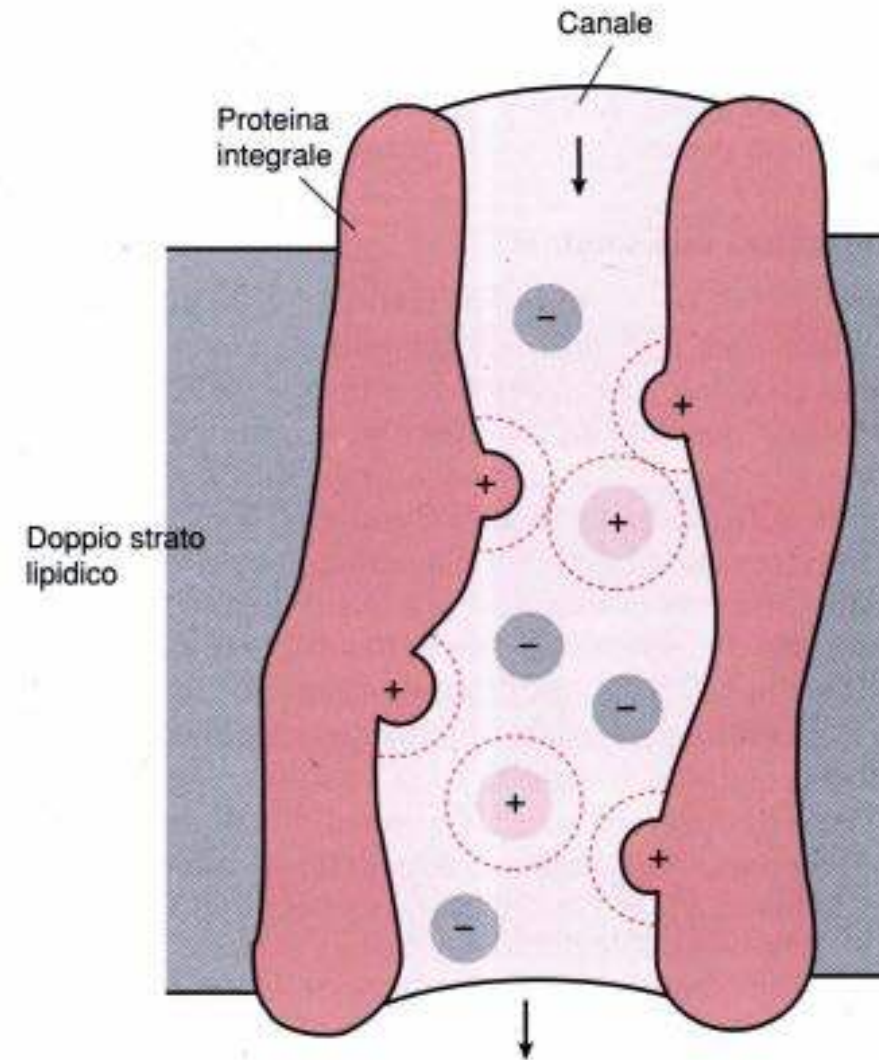
Nel **passaggio per diffusione ristretta** non è applicabile la prima legge di Fick, in quanto il coefficiente di diffusione (e conseguentemente il coefficiente di permeabilità) sono ridotti a causa delle **interazioni con le pareti del canale**.

Inoltre non è valido il **principio dell'indipendenza dei flussi**, e nemmeno l'assunto che il **flusso unidirezionale aumenti proporzionalmente alla concentrazione** delle particelle.

## La diffusione semplice: i canali ionici

Sono canali **selettivi** ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ ) che presentano **cariche elettriche fisse** variamente distribuite al loro interno (**filtro selettivo**).

La capacità di passaggio di uno ione è influenzata dal **segno**, dalla **densità** e dalla **intensità** delle cariche fisse.



I canali che presentano una permeabilità inversamente proporzionale al **raggio anidro** degli ioni ( $\text{Na}^+$ ) presentano **cariche fisse forti** in grado di allontanare l'alone idrico di solvatazione.

I canali che presentano una permeabilità inversamente proporzionale al **raggio idrato** degli ioni ( $\text{K}^+$ ) presentano **cariche fisse deboli**.

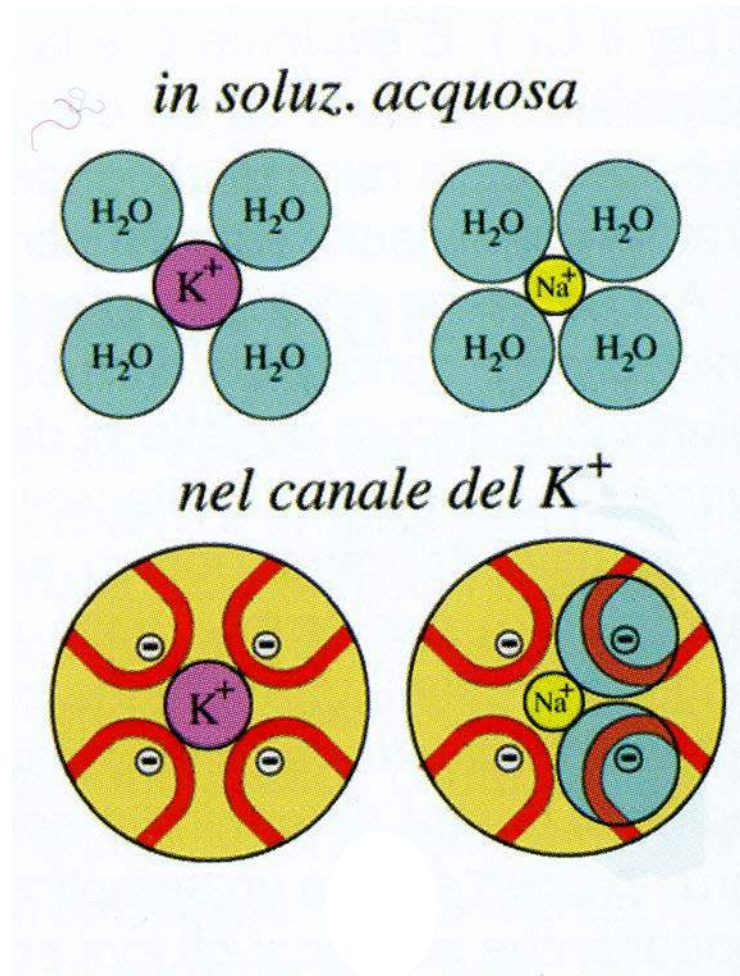
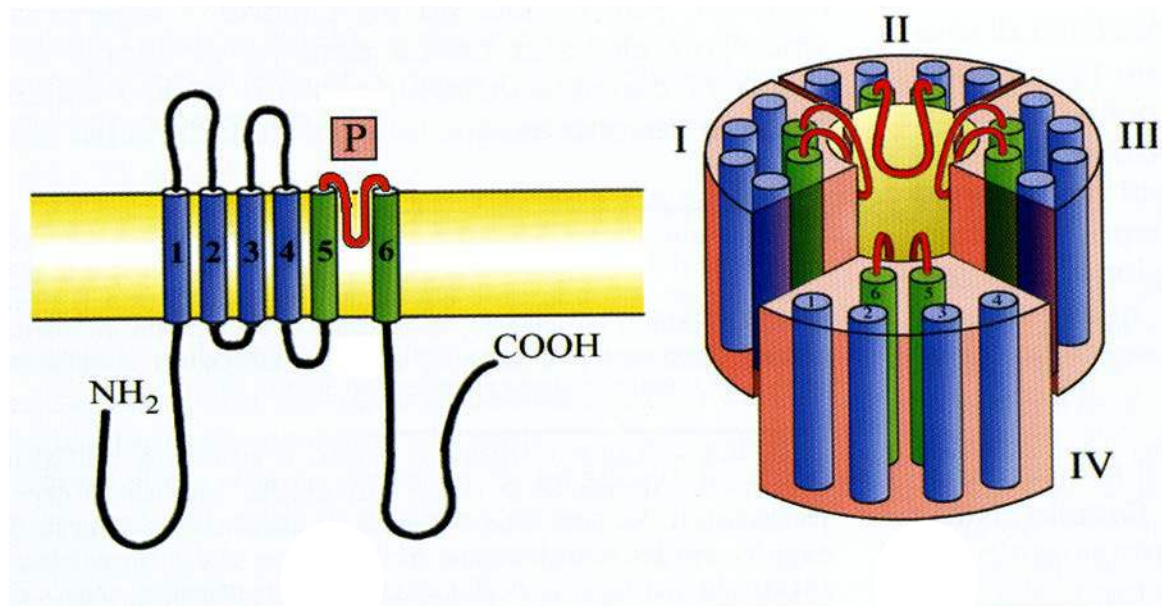
I canali la cui permeabilità non è correlata né al raggio anidro né al raggio idrato presentano al loro interno delle **sequenze di selettività**.

Ione	Raggio anidro Å	Raggio idrato Å	Strato idrico Å
$\text{Na}^+$	0,98	2,91	1,93
$\text{K}^+$	1,33	1,88	0,55
$\text{NH}_4^+$	1,45	1,89	0,44
$\text{Cl}^-$	1,80	1,92	0,12



Per gli ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  il filtro di selettività è costituito dalle **anse P** che presentano cariche negative in grado di legare lo ione, spostando l'alone di solvatazione.

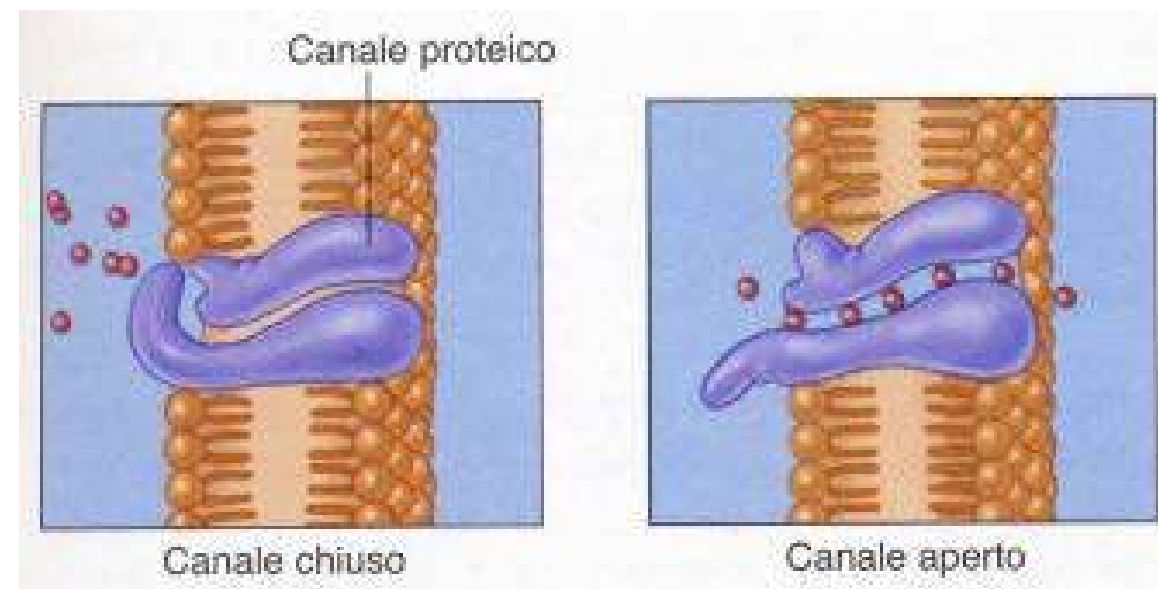
Vengono definiti **canali di leakage** quei canali ionici che non presentano ulteriori impedimenti al passaggio di ioni se non il filtro di selettività.





## La diffusione semplice: i canali ionici voltaggio- e chemio-dipendenti

Sono canali **selettivi** in grado di passare attraverso una sequenza temporale di apertura (**stato aperto**) e di chiusura (**stato chiuso** e **stato inattivato**) che sono alla base dei fenomeni di **eccitabilità**.



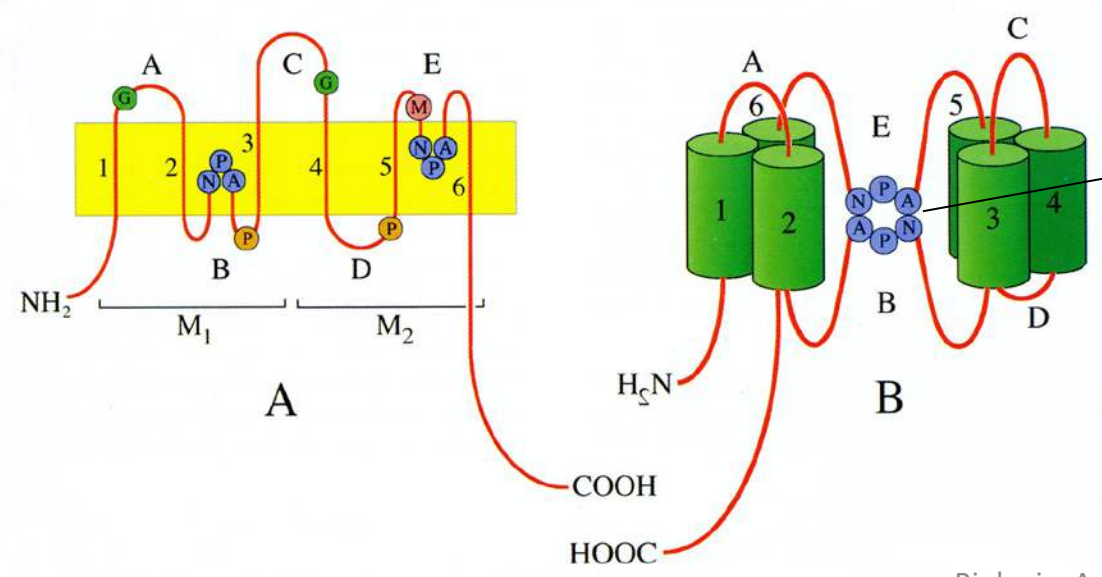
Il passaggio dallo stato chiuso allo stato aperto può essere determinato da variazioni del potenziale di membrana (canali **voltaggio-dipendenti**) oppure dall'azione di trasmettitori o messaggeri capaci di combinarsi con la proteina (canali **chemio-dipendenti**).

Entrambi i canali prevedono la presenza non solo di un filtro selettivo ma anche di uno o più strutture occludenti (**gate**).

	AQP1	AQP2	AQP3	AQP4	AQP5
No. aminoacidi	269	271	ca.290	341	265
Selettività	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O, (urea, glicerolo)	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
Sensibilità ai mercuriali	+	+	+	-	+
Regolazione fosforilativa (PKA)	-	+	-	+	+
Sensibilità all'ADH	-	+	-	-	-
Espressione	Eritrociti Rene (tubulo contorto prossimale) Numerosi altri tessuti	Rene (dotto collettore, membrana apicale)	Rene (dotto collettore, membrana baso-laterale) Altri tessuti	Rene (dotto collettore, membrana baso-laterale)	Epiteli ghiandolari

La diffusione semplice:  
le acquaporine

poro formato dal motivo  
asparagina-prolina-alanina

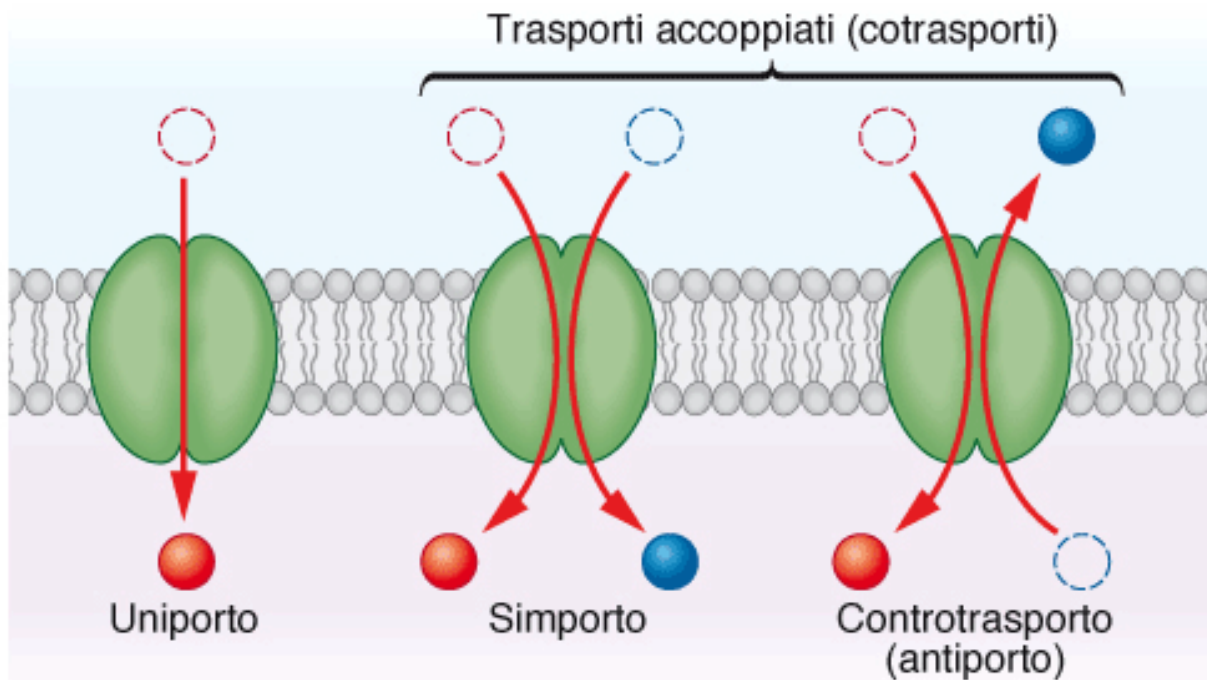


## I TRASPORTI MEDIATI

### Caratteristiche generali

- ✂ la **specificità**: il sistema opera solo per una sostanza o un gruppo di sostanze.
- ✂ la **saturatione**: al crescere del gradiente di concentrazione il flusso tende asintoticamente ad limite massimo ( $F_{\max}$ ).
- ✂ la **competizione**: tra due sostanze trasportate mediante lo stesso sistema si crea una inibizione reciproca.
- ✂ l'**elevata dipendenza termica**: il coefficiente termico ( $Q_{10}$ ), espresso come l'incremento percentuale della velocità di trasporto per un innalzamento di  $10^{\circ}\text{C}$  è fino a 2 volte più elevato rispetto a quello della diffusione semplice.

## TRASPORTI DIPENDENTI DA UN VETTORE



Il sistema di **uniporto** non è molto diffuso nelle membrane cellulari, dove invece si osserva frequentemente il **trasporto accoppiato** (il **simporto** o l'**antiporto**).

Il trasporto accoppiato non è mai facoltativo ma sempre **obbligatorio**.

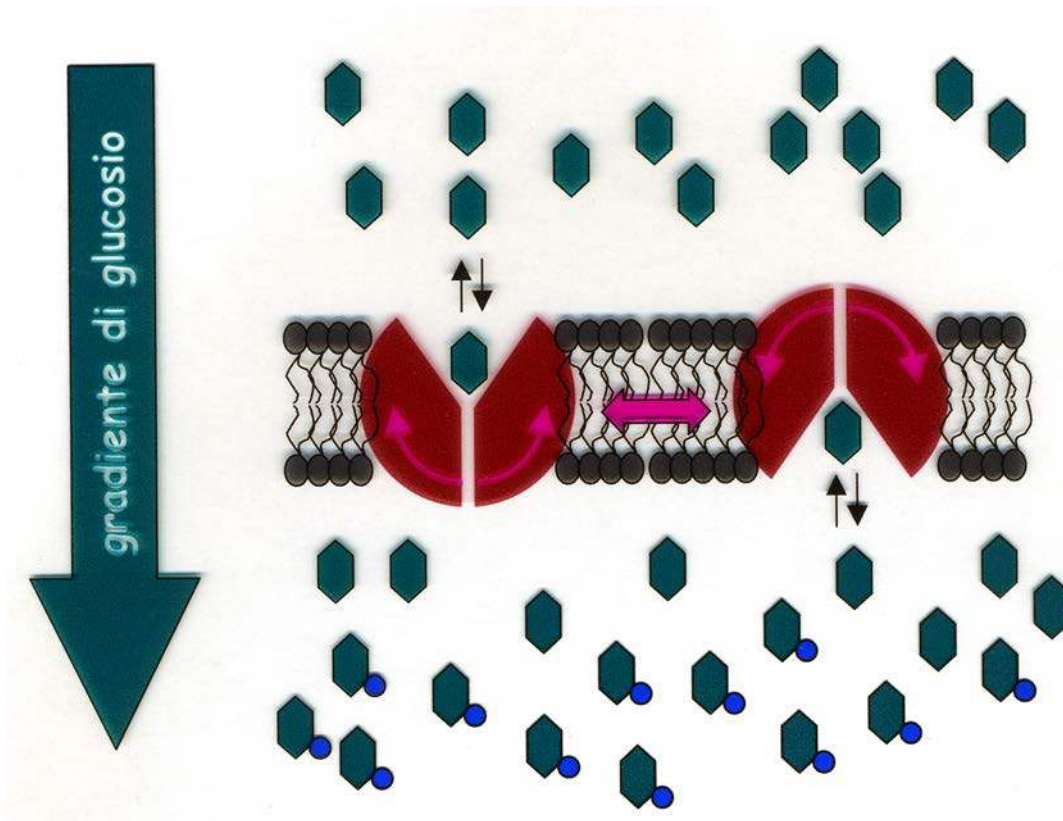
Il simporto (**co-trasporto**) o l'antiporto (**contro-trasporto**) non si realizza mai con due molecole organiche ma necessita di almeno un ione inorganico.

## **La diffusione facilitata**

Questa modalità di trasporto è un trasporto **mediato** in quanto è legato all'azione di un carrier di membrana, ma è anche un trasporto **passivo** poiché la migrazione attraverso la membrana non richiede energia chimica ma avviene secondo gradiente di concentrazione.

Il trasporto del **glucosio** e quello degli **aminoacidi** avviene secondo questa modalità.

## La diffusione facilitata del glucosio

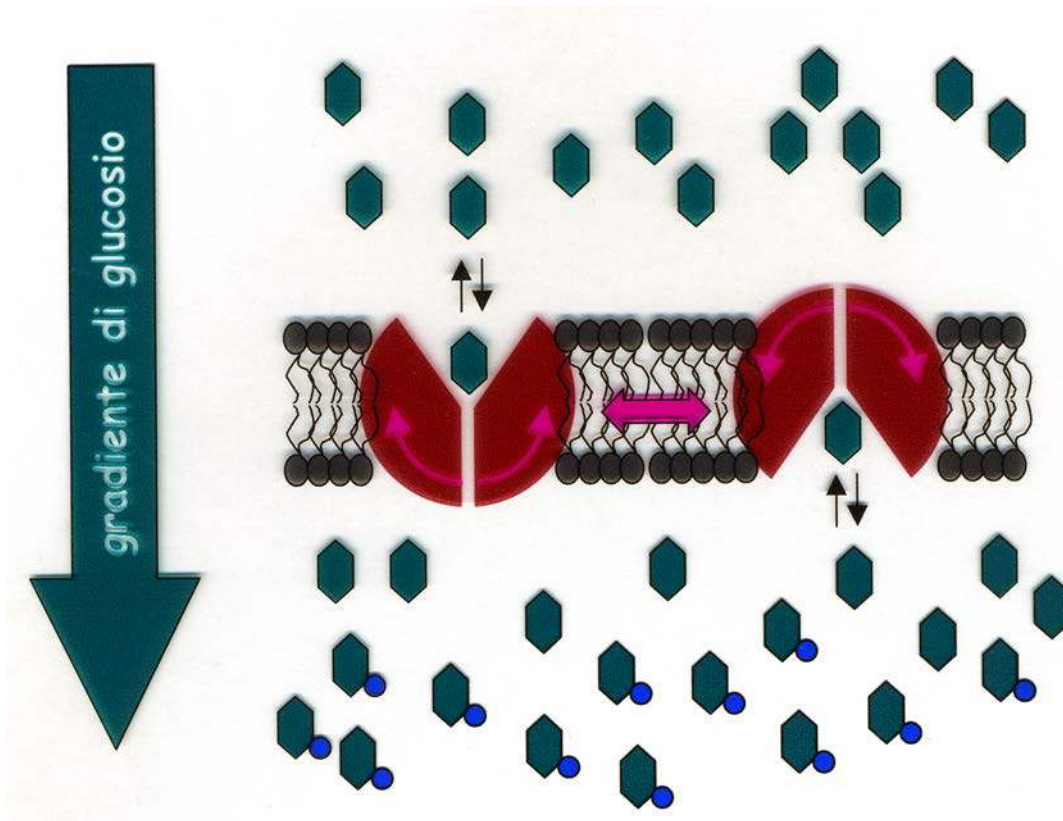


La proteina che opera il trasporto del glucosio per diffusione facilitata è la **glucosio-permeasi** (45.000 Da).

Essendo un trasporto passivo, l'affinità per il glucosio non cambia ai due lati della membrana.

Il trasporto netto dall'una o dall'altra parte della membrana dipenderà esclusivamente dal gradiente di concentrazione.





Il trasporto facilitato del glucosio fa parte di un **sistema di trasporto a tandem** in quanto l'entrata del glucosio è accoppiata alla sua fosforilazione a **glucosio-6-fosfato**, la prima reazione della glicolisi catalizzata dall'enzima **esochinasi**.

Di notevole rilevanza fisiologica è che la glucosio permeasi ha un'affinità praticamente nulla per il glucosio-6 fosfato, limitando la perdita di glucosio da parte della cellula.

Un'importante caratteristica della glucosio permeasi è l'elevata **specificità**, dimostrata dalla sua  $K_m$  per il D-glucosio (1,5 mM) confrontata con quella per l'isomero non biologico L-glucosio (3,0 M).

La permeasi in realtà è in grado di trasportare anche altri esosi (D-mannosio e D-galattosio) ma con affinità 20 volte inferiore.

Un'altra caratteristica di importanza fisiologica è che la proteina presenta una cinetica prossima alla saturazione ( $F_{in} = 4/5 F_{max}$ ) ad una concentrazione di circa 6 mM, concentrazione ematica del glucosio.

Anche se il processo di diffusione facilitata del glucosio è stato studiato soprattutto negli **eritrociti**, questo avviene in modo del tutto simile nelle membrane basali e laterali delle cellule della **mucosa intestinale** e nell'epitelio dei **tubuli renali** dove facilita l'**uscita** del glucosio dalle cellule.

L'**entrata** del glucosio in queste cellule avviene invece per **trasporto attivo secondario**.

In entrambi i casi si parla di **trasporto transepiteliale**.

## I TRASPORTI ATTIVI

⌘ Le particelle vengono trasferite **contro-gradiente**

⌘ Implicano una **spesa di energia metabolica**

⌘ Vengono distinti due tipi di trasporti attivi: i **trasporti attivi primari** e i **trasporti attivi secondari**

I **Trasporti Attivi Primari** sono dette anche **pompe ioniche** in quanto in questo tipo di trasporto è interessato il trasferimento contro gradiente di **ioni inorganici** ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) attraverso le membrane di tutte le cellule.

La funzione primaria è quella di **creare** e **mantenere un gradiente** intra- ed extra-cellulare di questi elementi.

L'energia necessaria per questo processo è ricavata direttamente dalla **scissione dell'ATP in ADP+P** ad opera della stessa proteina canale che in tal modo ha sempre carattere di **ATPasi**.

L'enzima viene **attivato** direttamente dallo ione trasportato.

La caratteristica principale dei **Trasporti Attivi Secondari** è quella di essere sempre **trasporti accoppiati** (co-trasporti e contro-trasporti): uno **ione** viene trasferito **secondo gradiente** e spinge un'altra particella ad attraversare la membrana **contro gradiente**.

Sono funzionalmente legati ai trasporti attivi primari in quanto il gradiente sfruttato per il passaggio dello ione è creato da una **pompa ionica** a spese di energia chimica.



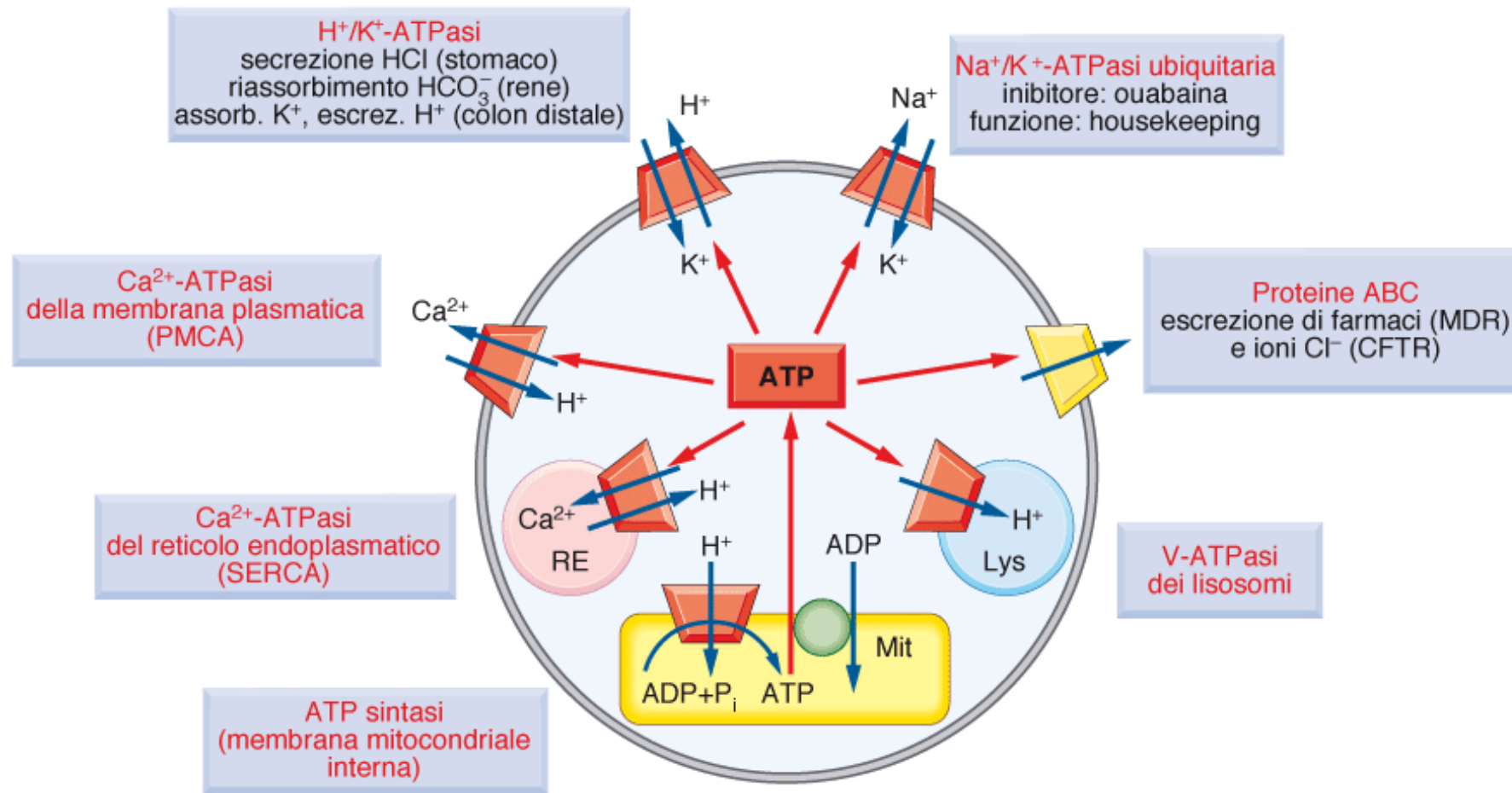
## I TRASPORTI ATTIVI PRIMARI

### caratteristiche

- ❖ Le pompe ioniche, a differenza degli altri di sistemi di trasporto mediato, **non presentano saturazione** (non raggiungono un valore di  $f_{\max}$ ).
- ❖ Sono dei trasporti **gradiente limitati**. la differenza di concentrazione ai due lati della membrana **non aumenta** indefinitamente per la presenza di **canali ionici** attraverso i quali gli ioni riattraversano la membrana per **diffusione retrograda (leakage)**.

### funzioni

- ❖ Da essi dipende il processo che genera e mantiene il **potenziale di membrana**.
- ❖ La presenza di un gradiente per il  $\text{Na}^+$  sostiene molti **trasporti attivi secondari**.



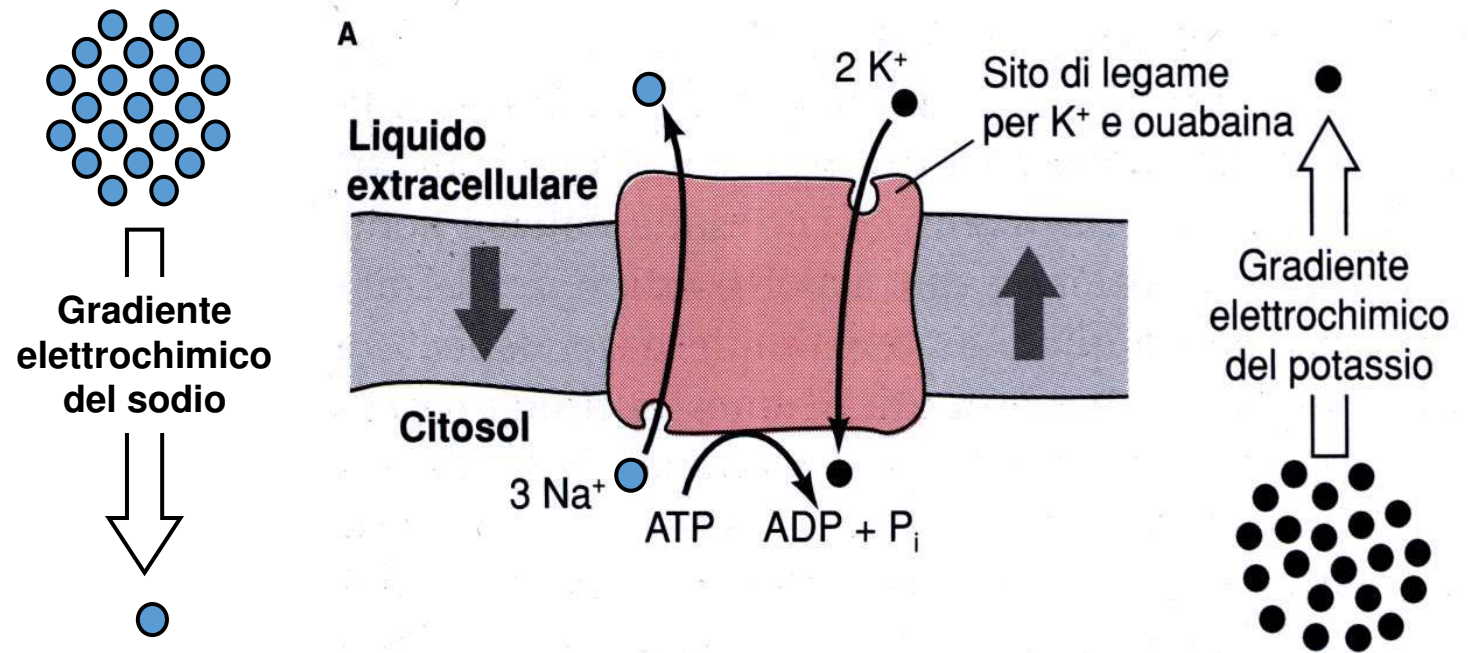
le pompe più importanti sono la **pompa di scambio Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>**, la **pompa di scambio H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>** e la **pompa del Ca<sup>2+</sup>**.

La **pompa di scambio  $\text{Na}^+/\text{K}^+$**  è attiva in tutte le cellule ed è responsabile dell'**elevata concentrazione citoplasmatica di  $\text{K}^+$**  e della **bassa concentrazione citoplasmatica di  $\text{Na}^+$** .

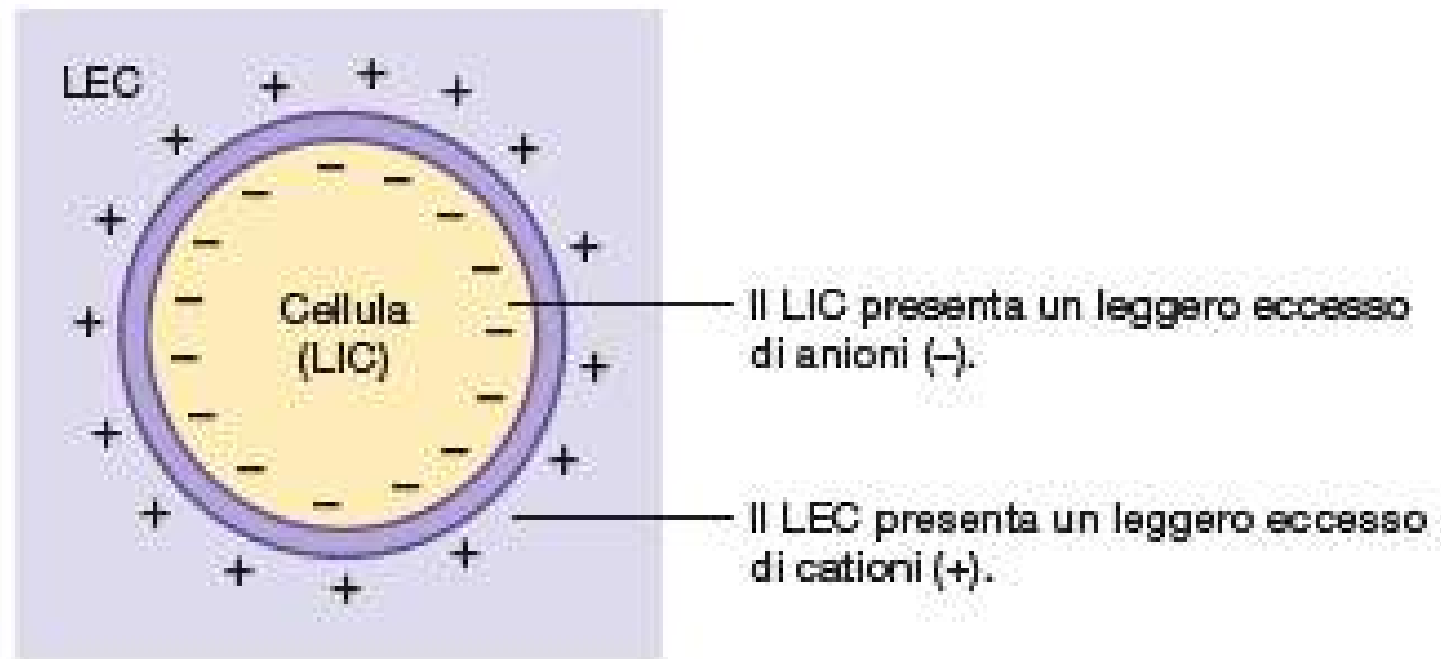
L'attività di questa pompa utilizza fino al 40% dell'energia utilizzata dall'organismo.

È un trasporto attivo **accoppiato** con carattere di **antiporto**.

Il rapporto di scambio tra i due ioni non è costante ma nella maggior parte dei casi vengono **espulsi 3 ioni  $\text{Na}^+$**  ed **immessi 2 ioni  $\text{K}^+$**  per ogni molecola di ATP utilizzata.

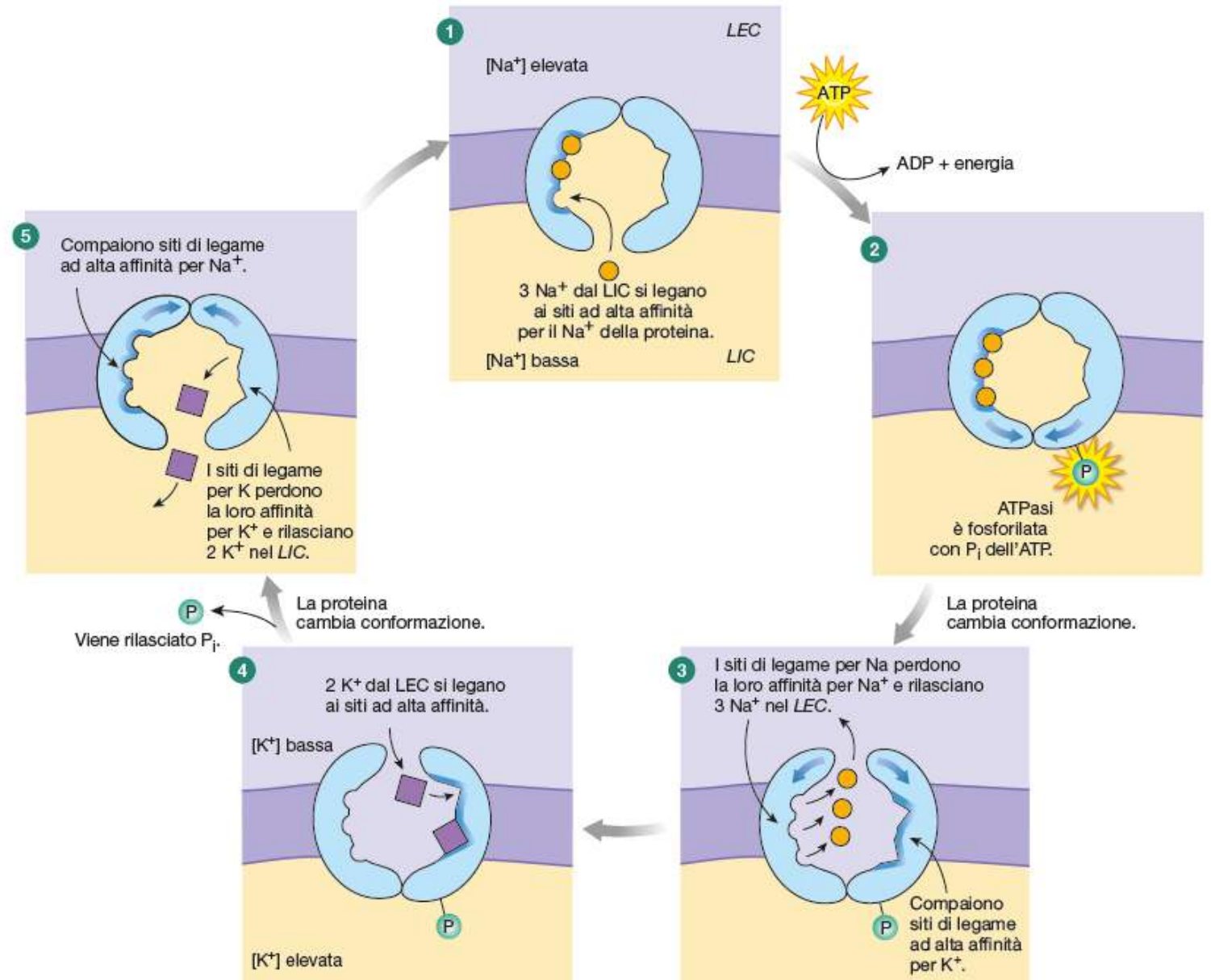


La pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  è **elettrogenica** in quanto tende ad innalzare il potenziale di membrana (**esterno positivo** ed **interno negativo**).



All'interno della cellula l'affinità del sito per il  $\text{Na}^+$  è elevata mentre quella per il  $\text{K}^+$  è bassa. Viceversa all'esterno.

La **fosforilazione** della proteina è  **$\text{Na}^+$ -dipendente** mentre la **defosforilazione** è  **$\text{K}^+$ -dipendente**



## La pompa $H^+/K^+$

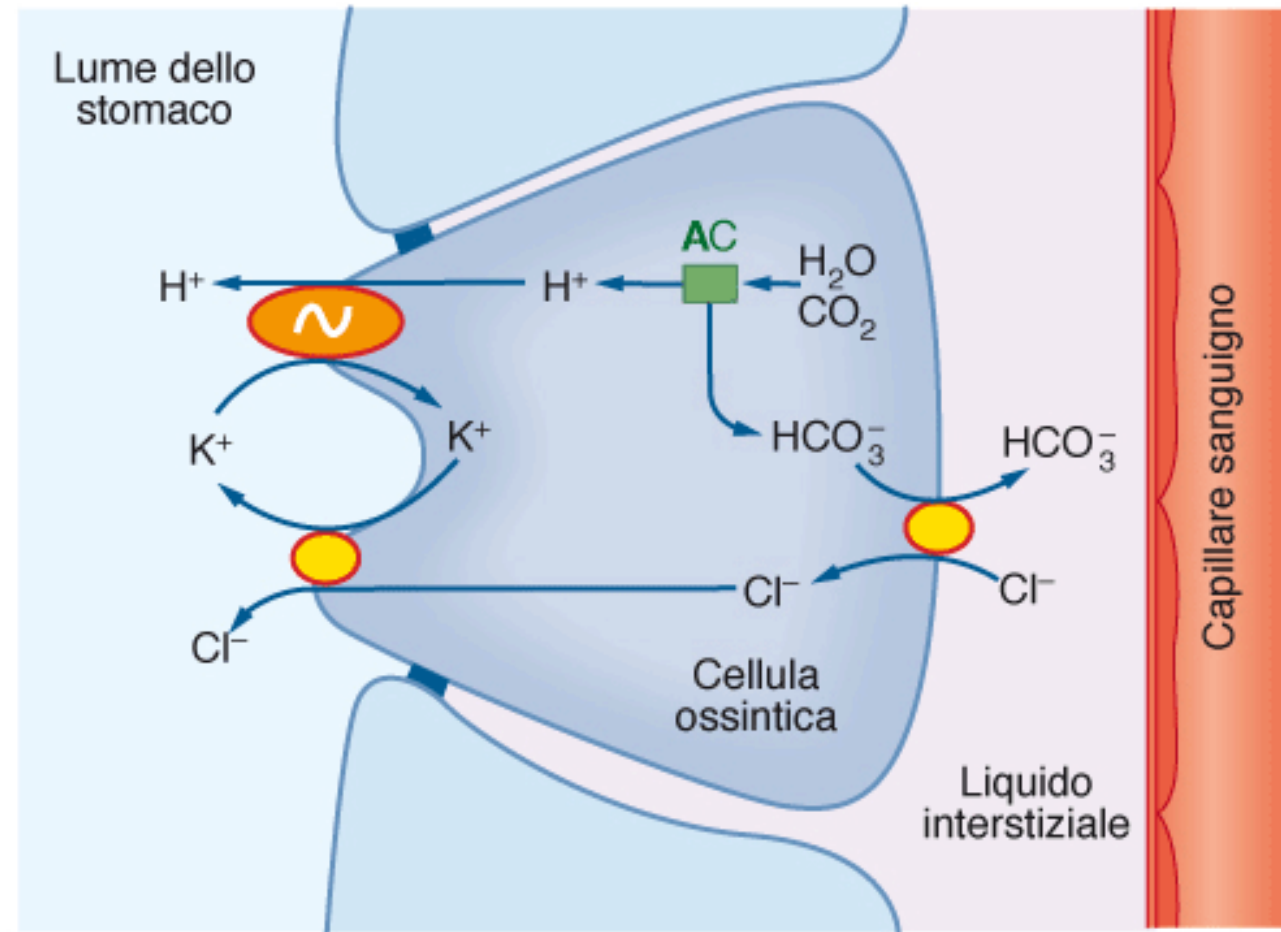
È un **contro-trasporto** presente nelle **cellule ossintiche** alla base del processo di secrezione dell' $HCl$  del succo gastrico.

L'efficienza della pompa è tale da conferire al succo gastrico un pH tra 1 e 2.

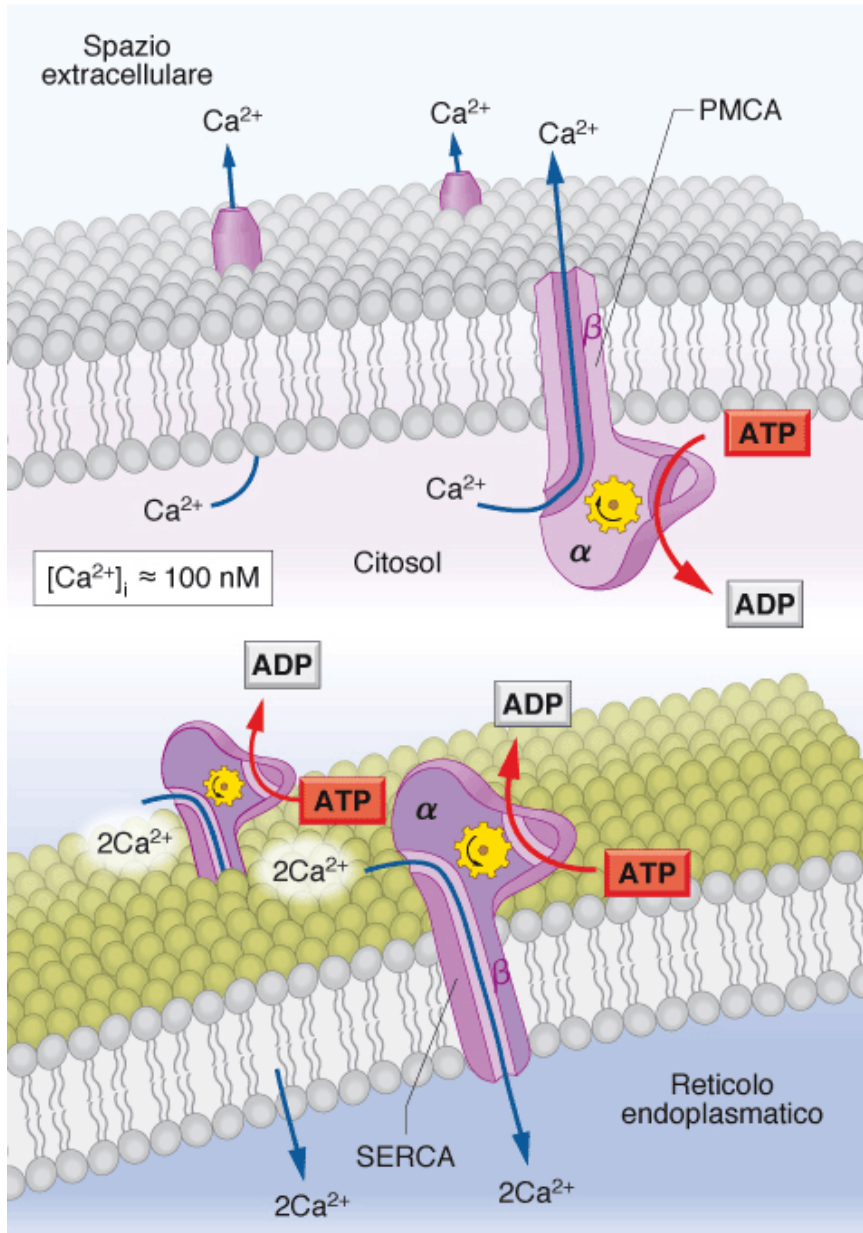
La pompa innalza la concentrazione intracellulare di  $K^+$  in scambio col  $H^+$ . Lo scambio  $H^+/K^+$  **non è elettrogenico** in quanto vengono **espulsi 4 ioni  $H^+$**  contro **4 ioni  $K^+$  immessi** per ogni molecola di ATP.

Il processo di secrezione dell' $\text{H}^+$  opera di concerto con due trasporti attivi secondari: il **contro-trasporto  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$**  (membrana basolaterale) che fornisce  $\text{Cl}^-$  alle cellule ossintiche, ed il **co-trasporto  $\text{Cl}^-/\text{K}^+$**  (membrana luminale) che trasferisce il  $\text{Cl}^-$  nel succo gastrico.

È una **ATPasi  $\text{H}^+-\text{K}^+$ -dipendente**. Analogamente alla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  la **fosforilazione** della proteina **è attivata dal legame con l' $\text{H}^+$**  sul versante intracellulare, mentre la **defosforilazione è prodotta dal legame con il  $\text{K}^+$**  sul versante extracellulare.







La pompa  $\text{Ca}^{2+}$  trasferisce in continuazione questo ione dallo jaloplasma, sia all'esterno della cellula sia all'interno degli organuli, mantenendo la concentrazione a  $10^{-4} \text{ mM}$ . Questa concentrazione è estremamente bassa rispetto a quella extracellulare ( $1 \text{ mM}$ ) in quanto il  $\text{Ca}^{2+}$  viene utilizzato dalla cellula per stimolare svariati processi quali:

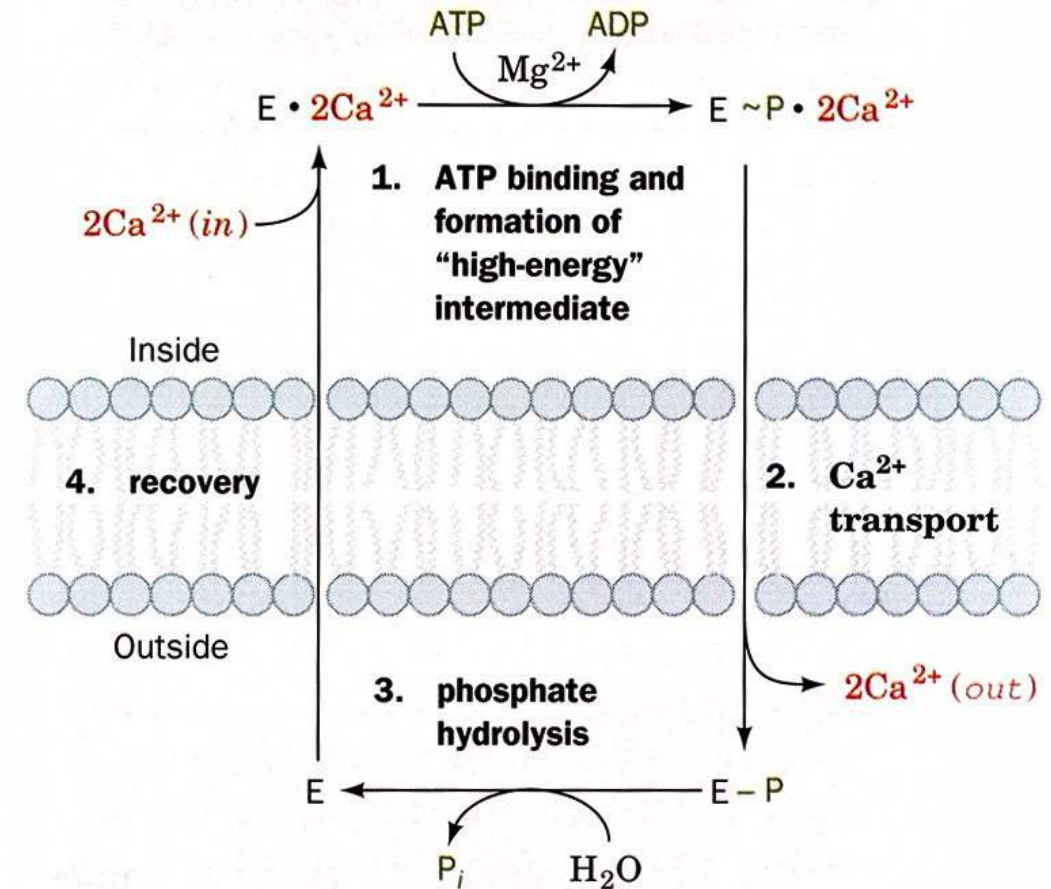
- ❖ l'**attivazione di enzimi fosforilanti**
- ❖ la **contrazione muscolare**
- ❖ l'**endocitosi** e l'**esocitosi**.

È uno dei pochi casi di trasporto attivo primario con carattere di **uniporto**.

la pompa trasferisce **2 ioni  $\text{Ca}^{2+}$**  per ogni molecola di ATP e quindi **è sempre elettrogenica**.

È una **ATPasi  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente** ma si ritiene che per il suo funzionamento necessiti della presenza di  **$\text{Mg}^{2+}$** .

A differenza della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  la **fosforilazione** della proteina **è attivata dal legame con il  $\text{Ca}^{2+}$**  sul versante intracellulare, mentre **la defosforilazione avviene senza l'intervento di un altro ione** quando il  $\text{Ca}^{2+}$  viene rilasciato sul versante extracellulare.

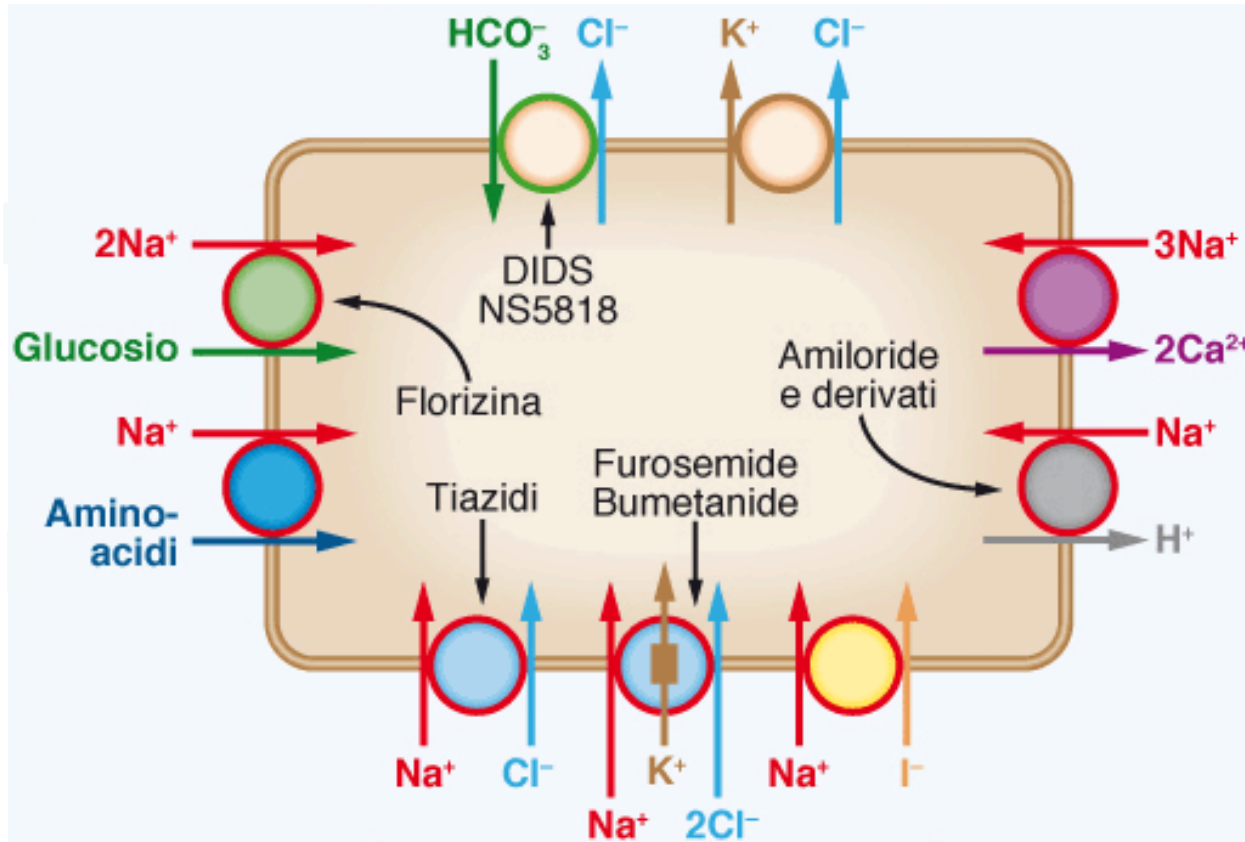


## I TRASPORTI ATTIVI SECONDARI

### caratteristiche

- ❖ Sono **trasporti mediati accoppiati** che permettono il trasferimento di una sostanza **contro-gradiente** utilizzando come fonte di energia (**energia potenziale**) il passaggio **secondo gradiente** di un'altra sostanza.
- ❖ molti trasporti utilizzano il **gradiente del  $\text{Na}^+$**  (trasporti  **$\text{Na}^+$ -dipendenti**).
- ❖ Le proteine di trasporto **non hanno attività ATPasica**.
- ❖ L'affinità per le particelle si modifica da un lato all'altro della membrana.
- ❖ Altri trasporti non sono  $\text{Na}^+$ -dipendenti ma utilizzano il **gradiente del  $\text{K}^+$ , del  $\text{Cl}^-$  o dell' $\text{HCO}_3^-$** .

Questi ultimi tipi di trasporto sono meno definibili come trasporti attivi perché nelle cellule lo stesso sistema può trovarsi ad operare il **trasporto secondo gradiente di ambedue gli ioni**. Inoltre in talune circostanze il flusso si può invertire (**reversibilità**).



## funzioni

❖ I trasporti  $\text{Na}^+$ -dipendenti possono essere **simporti** e la sostanza trasportata è solitamente una **molecola nutritizia**, oppure possono essere **antiporti** e la sostanza trasportata è sempre uno **ione inorganico (scambi ionici)**.

I trasporti attivi secondari Na-dipendenti più importanti sono il **simporto  $\text{Na}^+$ /glucosio**, il **simporto  $\text{Na}^+$ /aminoacidi** e l'**antiporto  $\text{Na}^+$ / $\text{H}^+$** .

I trasporti attivi secondari non Na-dipendenti più importanti sono il **simporto  $\text{Cl}^-/\text{K}^+$**  e l'**antiporto  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$** .

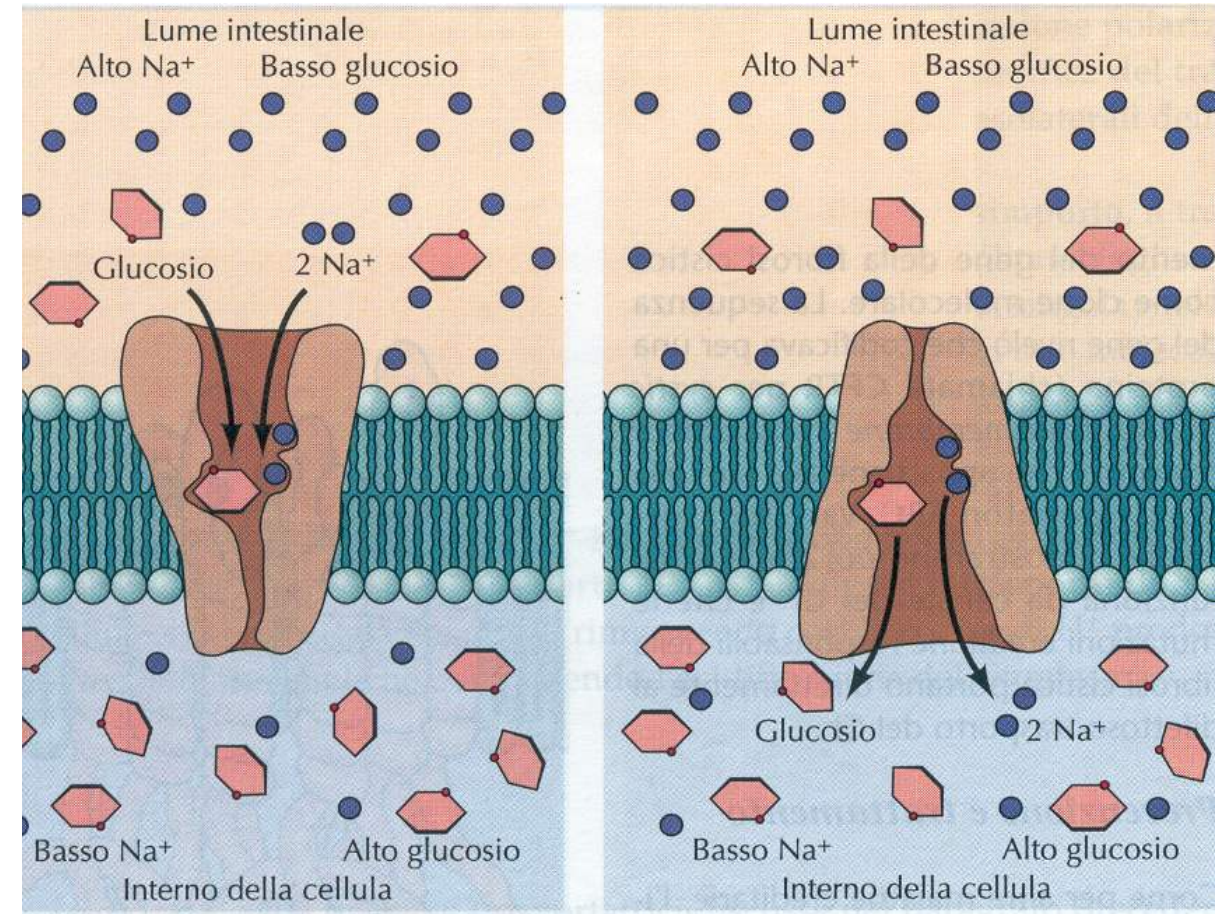


## Il co-trasporto $\text{Na}^+$ /glucosio

Con il trasporto **contro gradiente** di **1 molecola di glucosio** vengono trasportati **secondo gradiente 2 ioni  $\text{Na}^+$** .

La molecola trasportatrice possiede **2 siti di legame specifici**, uno per il  $\text{Na}^+$  e uno per il glucosio.

Il legame con il  $\text{Na}^+$  sulla superficie esterna della membrana aumenta l'affinità del sito di legame per il glucosio. Tale affinità diminuisce sul lato interno per effetto del distacco del  $\text{Na}^+$ .



## Il co-trasporto $\text{Na}^+$ /aminoacidi

È un processo che avviene in tutte le cellule ma avviene in maniera rilevante nelle **cellule epatiche**. Con il trasporto **contro gradiente** di **1 molecola di aminoacido** viene trasportato **secondo gradiente 1 ione  $\text{Na}^+$** .

Esistono almeno **5 proteine trasportatrici**, uno per ogni gruppo di aminoacidi (alifatici non polari, polari non carichi, aromatici, carichi positivamente e carichi negativamente).

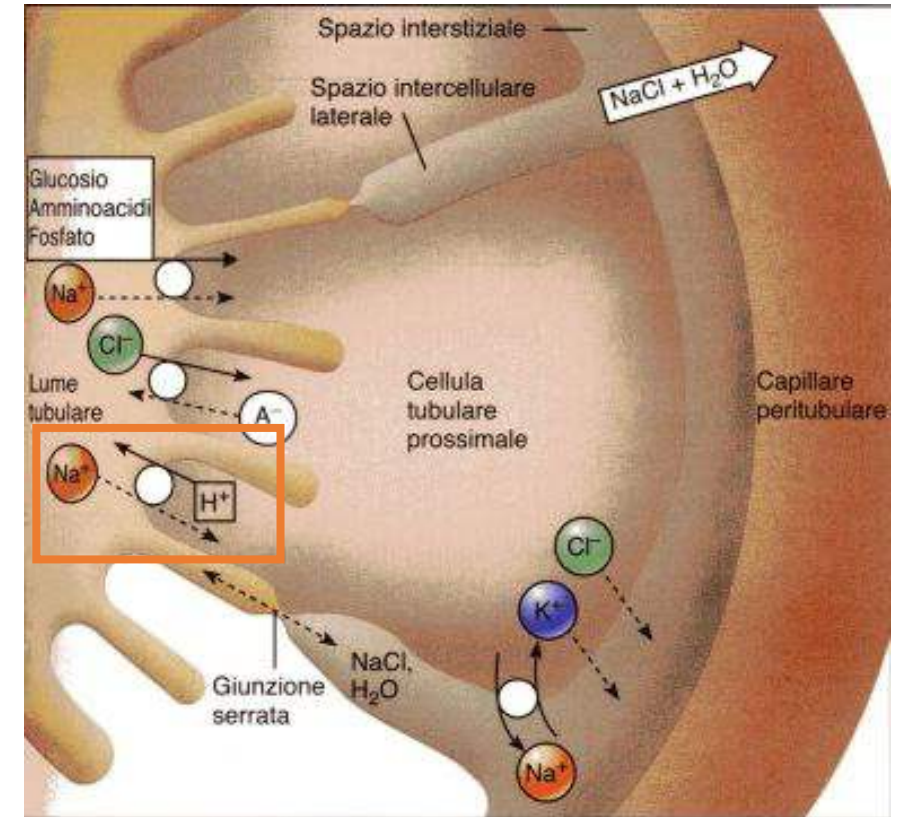
Anche in questo caso il legame con il  $\text{Na}^+$  sulla superficie esterna della membrana aumenta l'affinità del sito di legame per l'aminoacido.

È un processo presente in tutte le cellule ed in particolare nelle cellule dell'epitelio dei **tubuli renali**. È un processo fondamentale nella regolazione del pH cellulare e, nel caso del rene, attraverso l'**acidificazione dell'urina**.

Ambedue gli ioni vengono trasportati **secondo gradiente** in quanto la concentrazione di  $H^+$  nei liquidi extracellulari è normalmente bassa (pH 7,0). Esso **non** presenta il carattere di **trasporto attivo**.

Lo scambio  $Na^+/H^+$  è fondamentale per la **regolazione acido-base** degli organismi in quanto permette di risparmiare delle basi ( $NaHCO_3$ ) e di eliminare l'eccesso di funzioni acide ( $H^+$ ) prodotte dai processi ossido-riduttivi del metabolismo.

## Il contro-trasporto $Na^+/H^+$

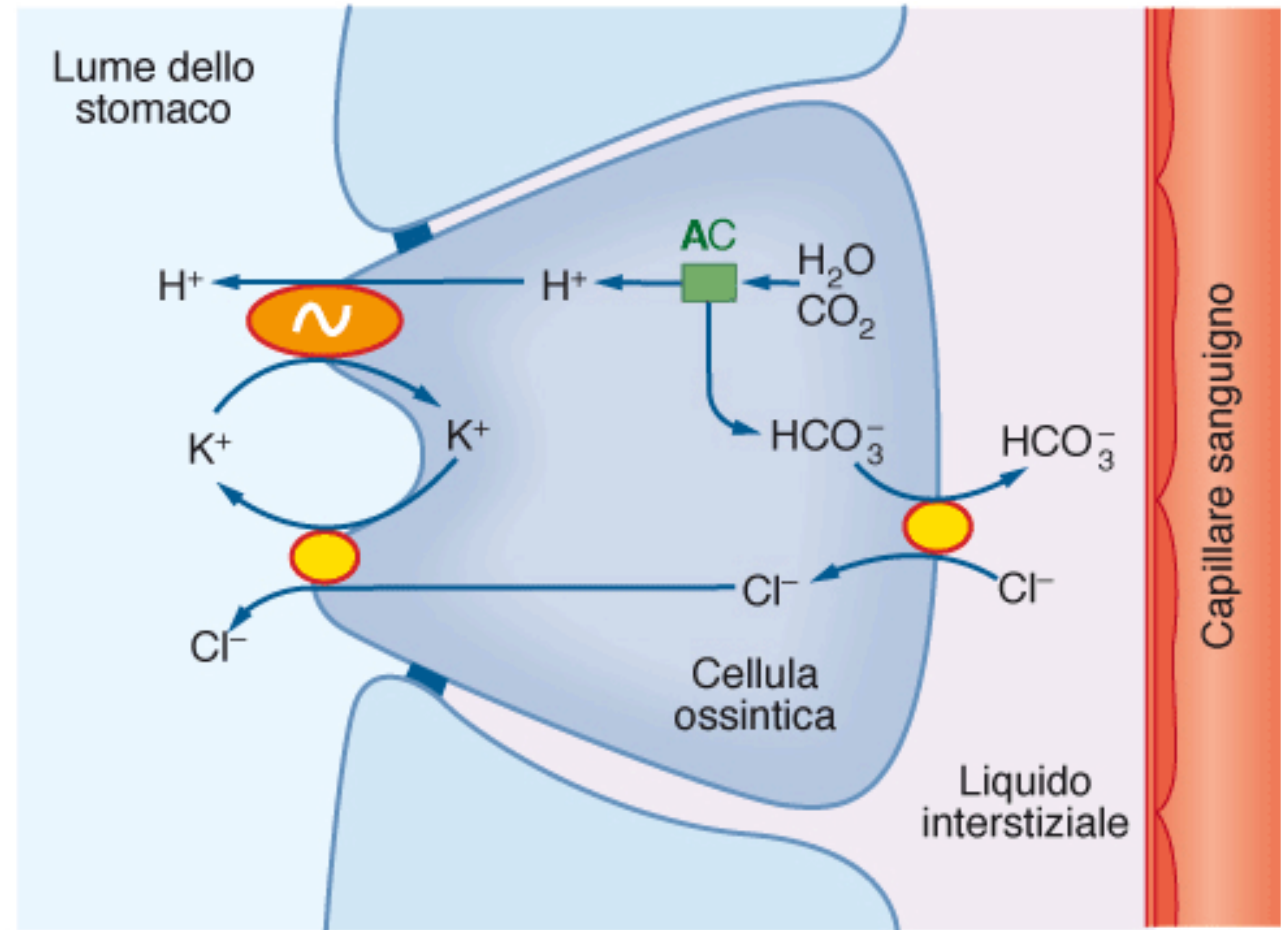




È un processo presente nella membrana luminale delle **cellule ossintiche delle ghiandole gastriche** coinvolto nella secrezione di HCl, e nella membrana basale delle **cellule epiteliali assorbenti** (intestino tenue, cistifellea, tubuli renali).

Nel primo caso l'uscita **contro gradiente** di **1 molecola di  $\text{Cl}^-$**  viene associata all'uscita **secondo gradiente 1 ione  $\text{K}^+$** . Come già detto, il processo di secrezione dell'HCl opera di concerto con altri due trasporti attivi : il **contro-trasporto  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$**  (trasporto attivo secondario) che fornisce  $\text{Cl}^-$  alle cellule ossintiche, ed il **contro-trasporto  $\text{H}^+/\text{K}^+$**  (trasporto attivo primario) che trasferisce gli  $\text{H}^+$  nel succo gastrico.

### Il co-trasporto $\text{Cl}^-/\text{K}^+$



È uno **scambio anionico** che presenta quasi sempre carattere **passivo**.

Negli eritrociti questo trasporto interviene nel **fenomeno di Hamburger** (passaggio dei cloruri) e la proteina trasportatrice è una glicoproteina detta **proteina della banda 3**.

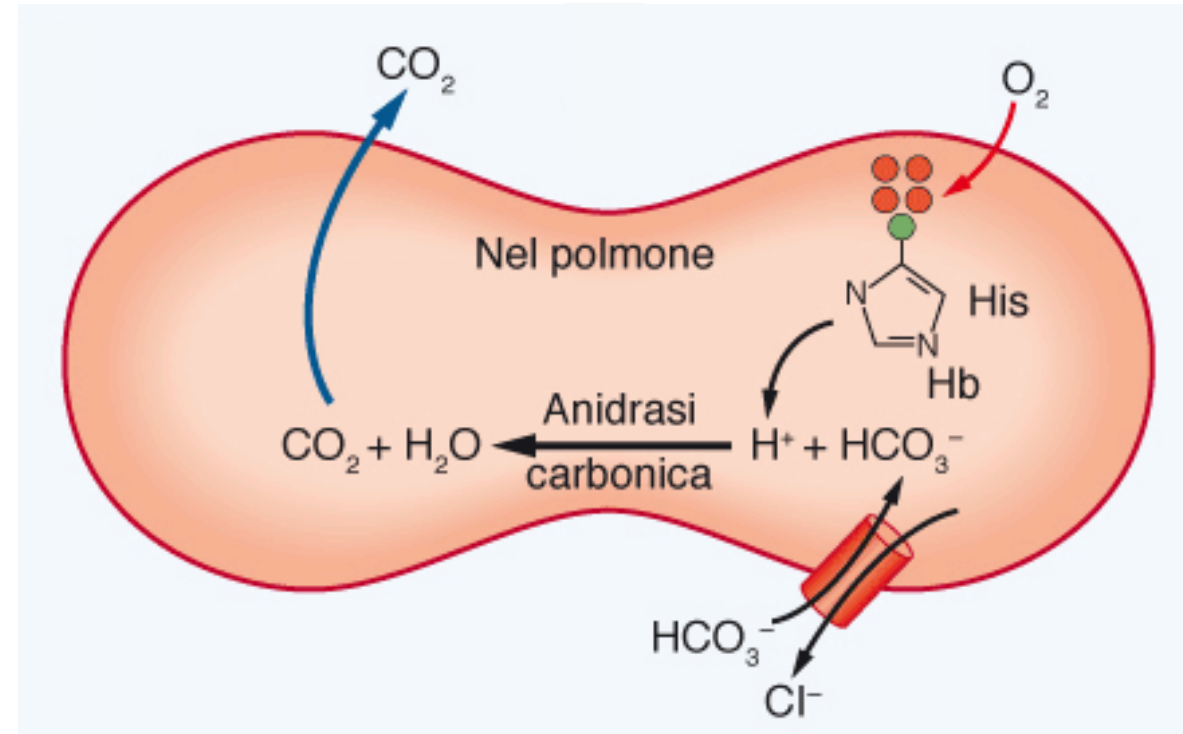
Negli eritrociti dei capillari sanguigni (sangue venoso), si ha un'elevata concentrazione di  $\text{CO}_2$  e conseguentemente un'elevata concentrazione di  **$\text{HCO}_3^-$**  (prodotto dall'anidrasi carbonica). Questo anione è quindi in grado di attraversare la membrana **secondo gradiente**, accoppiato all'entrata di  **$\text{Cl}^-$**  che avviene pure **secondo gradiente** (carattere **passivo**).

### Il contro-trasporto $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$

A livello di capillari polmonari (sangue arterioso) il trasporto si inverte in conseguenza della diminuzione di  $\text{CO}_2$  e quindi di  $\text{HCO}_3^-$ . L'entrata **secondo gradiente** di questo anione è ancora accoppiata all'uscita di  $\text{Cl}^-$  che questa volta avviene **contro gradiente** (carattere **attivo**).

Un contro-trasporto con carattere **passivo** avviene nella membrana basale delle cellule ossintiche delle ghiandole gastriche.

Un contro-trasporto con carattere **attivo** avviene nella membrana luminale delle cellule della mucosa intestinale ( $\text{Cl}^-$  secondo gradiente e  $\text{HCO}_3^-$  contro gradiente).



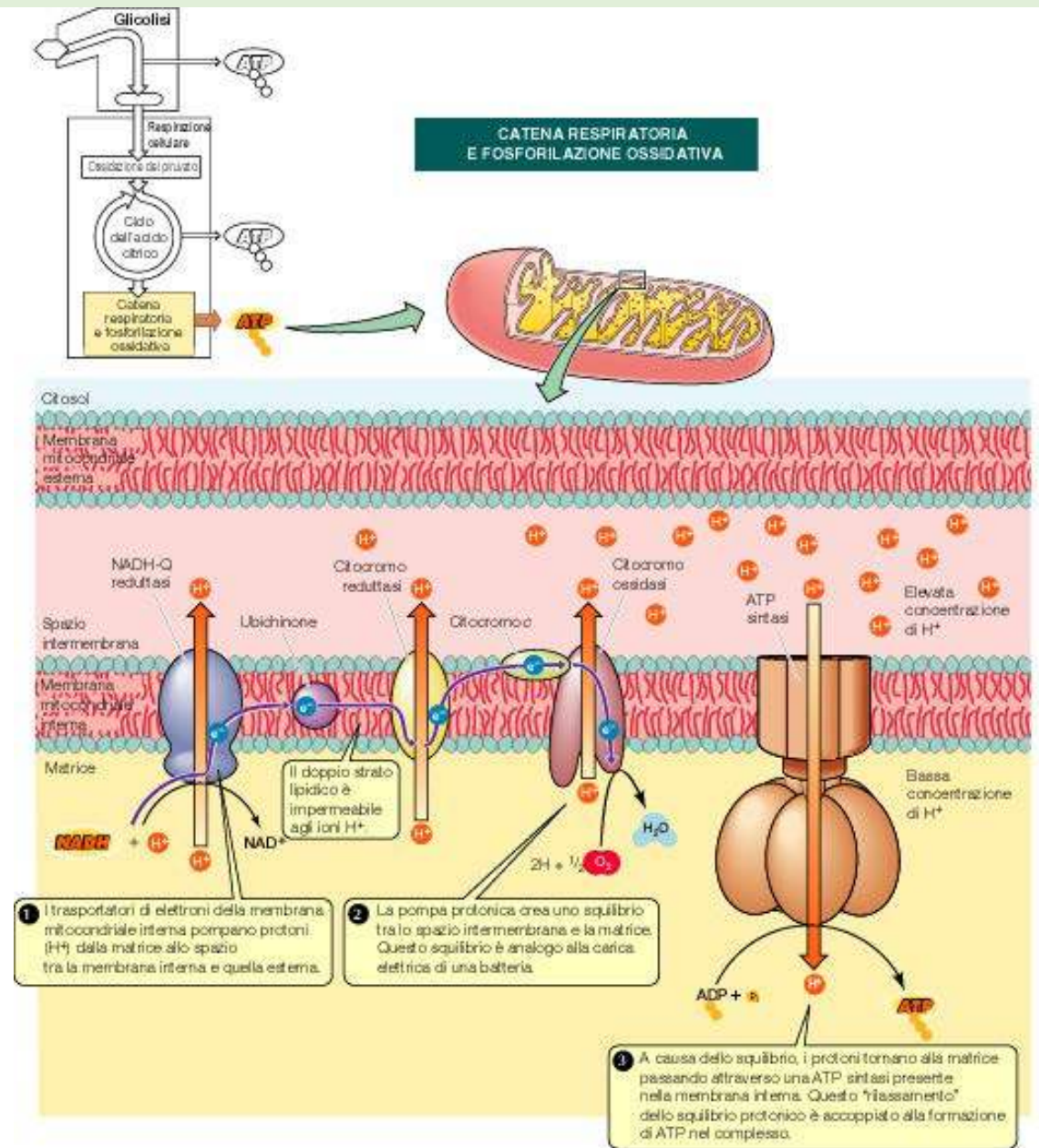
Una caratteristica generale di tutti i trasporti mediati è di essere **intrinsecamente reversibili**.

**Reversibilità dei trasporti mediati**

Questo assume un particolare significato fisiologico per i **trasporti attivi primari** che risultano possedere, almeno potenzialmente, capacità di produrre ATP a spese del gradiente ionico (**ATP sintetasi**).

Questi processi di reversibilità sono stati verificati sperimentalmente su membrane artificiali (ghost). Ad esempio si è visto che in presenza di **basse concentrazioni di ATP** ed **elevate concentrazioni di ADP e  $P_i$**  l'azione della pompa **Ca-ATPasi** inverte il suo trasporto, facendo entrare  $Ca^{2+}$  **secondo gradiente** e producendo **ATP**.

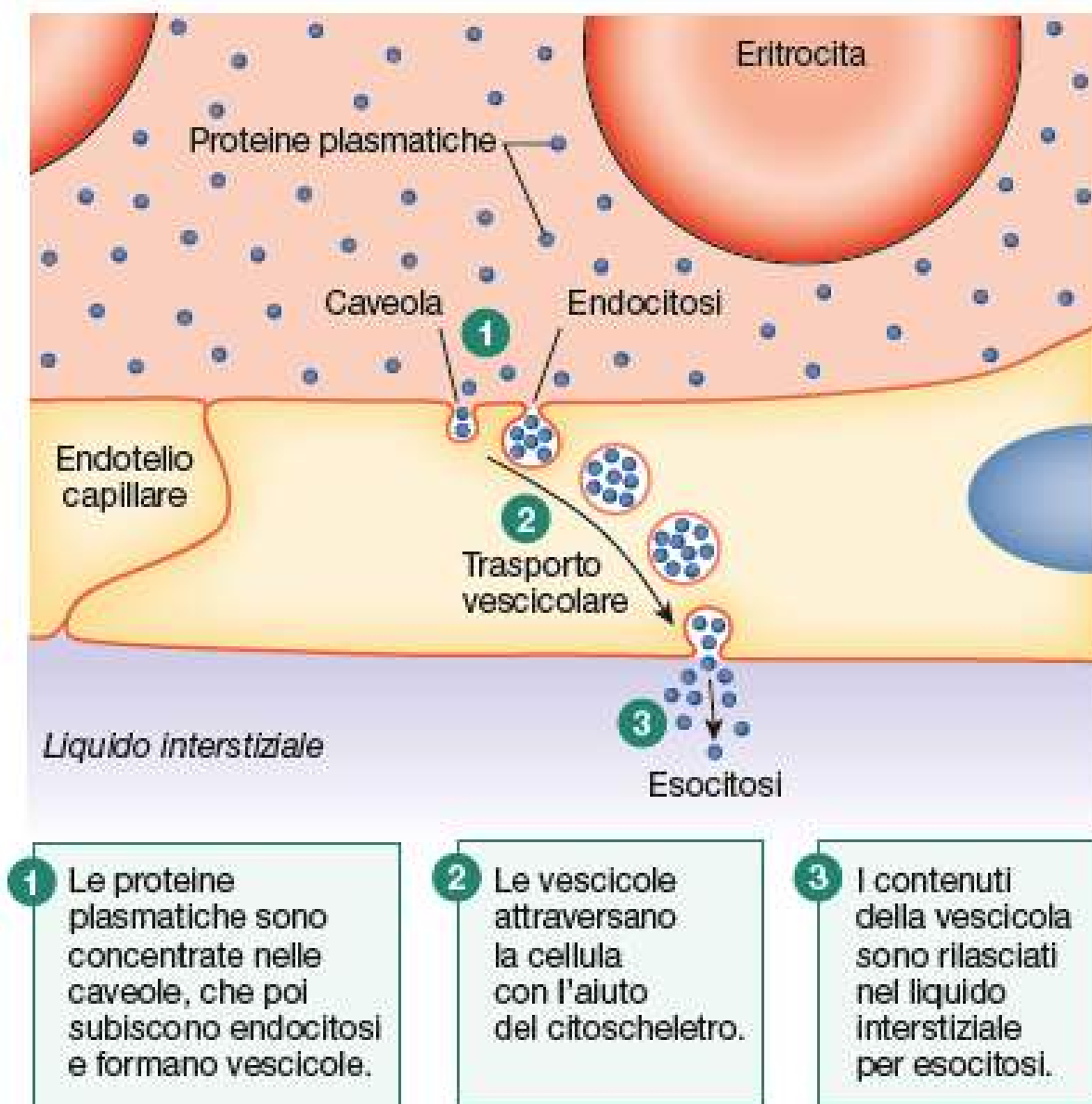
Un processo analogo si verifica normalmente nella **membrana mitocondriale interna** dove consente di produrre ATP a spese del **gradiente di  $H^+$**  che si forma nella **catena respiratoria** (teoria chemio-osmotica).



## I trasporti mediati da vescicole

Corpuscoli di varia dimensione possono attraversare la membrana plasmatica mediante i processi di **esocitosi** ed **endocitosi**.

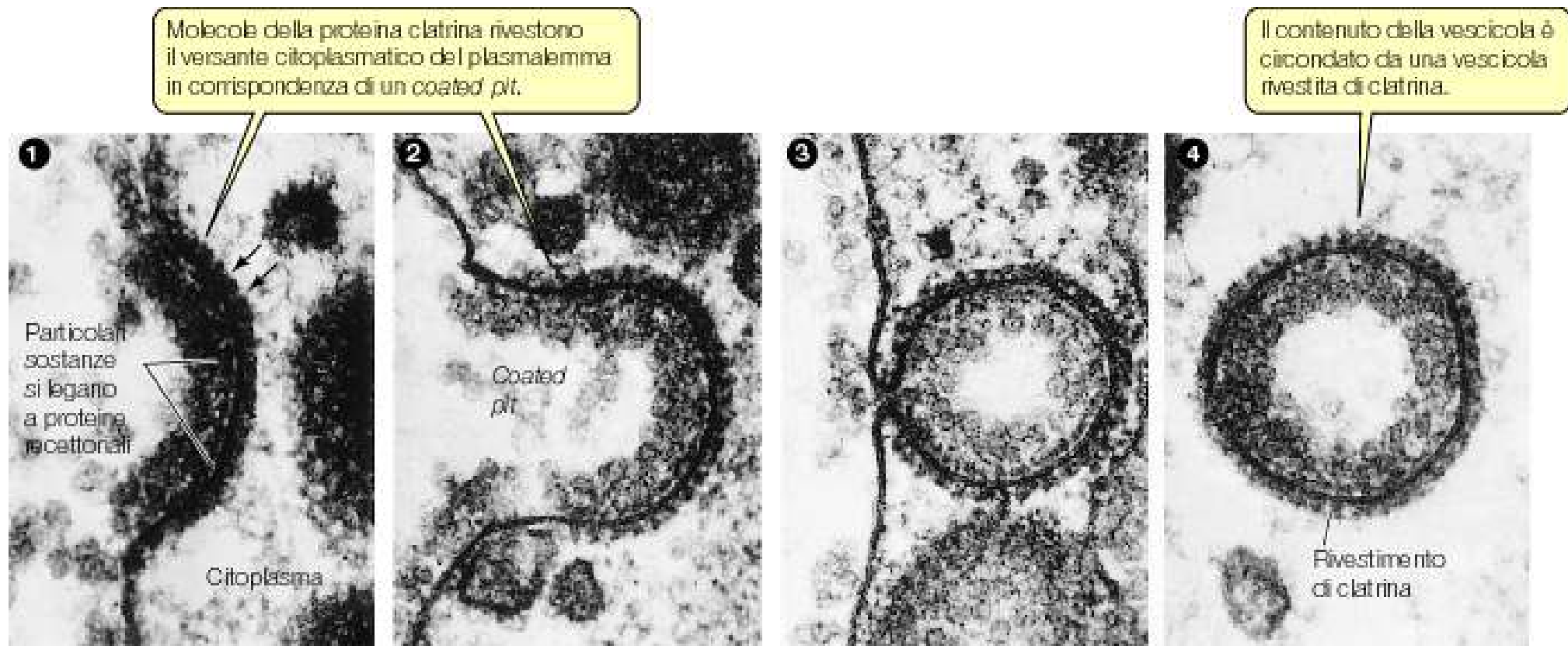
Entrambi questi processi hanno carattere **attivo** e richiedono quindi energia.





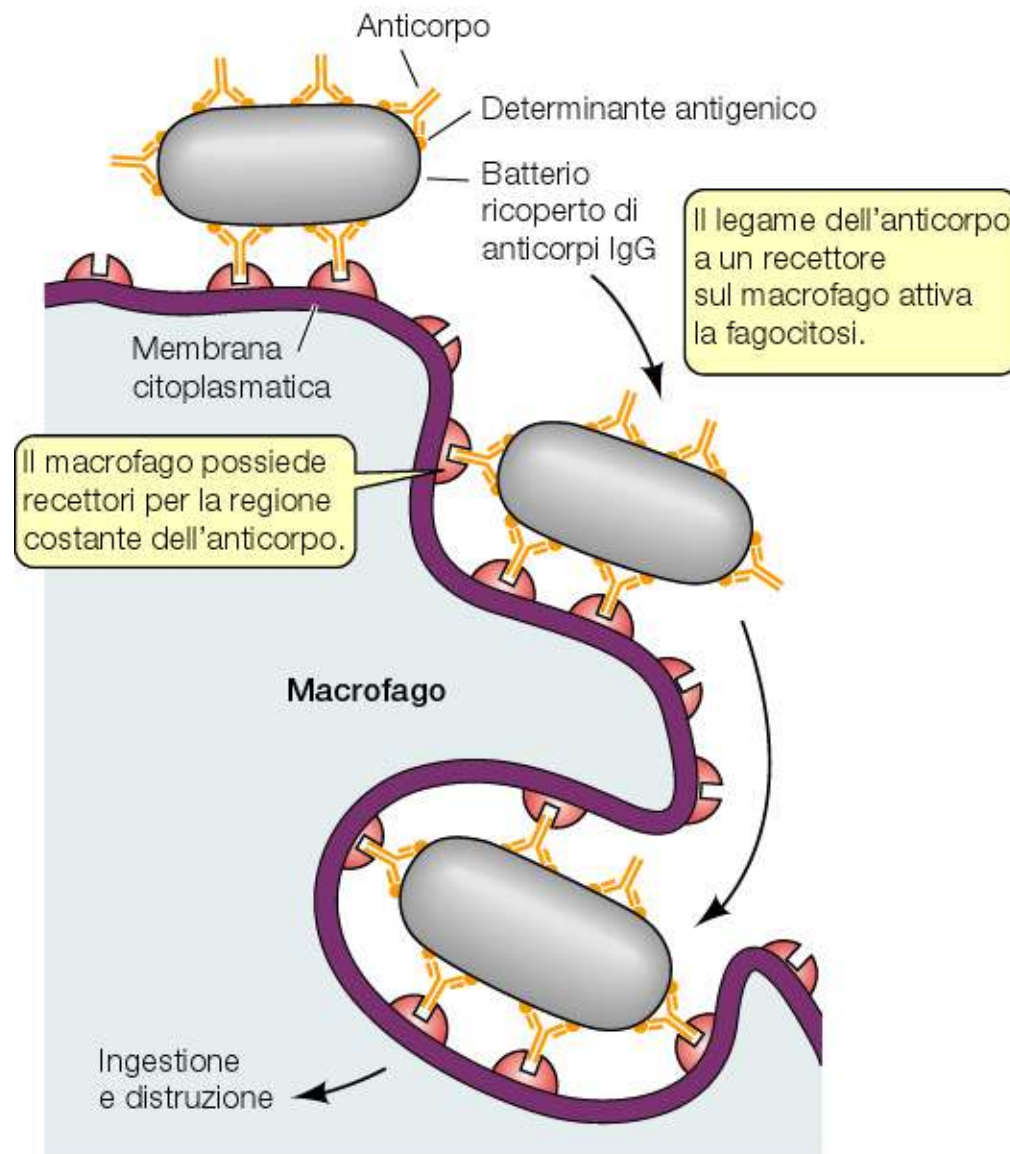
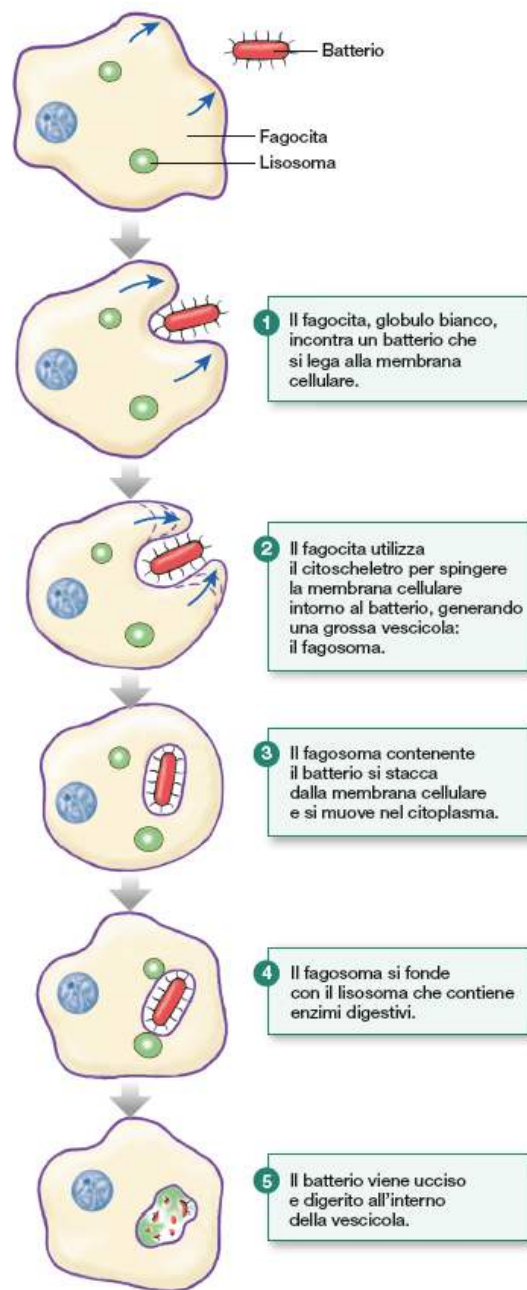
Il processo di endocitosi è definito **fagocitosi** quando viene inglobato un corpuscolo solido, **pinocitosi** quando vengono inglobate delle molecole.

La pinocitosi è particolarmente diffuso negli **epiteli intestinale e renale**.

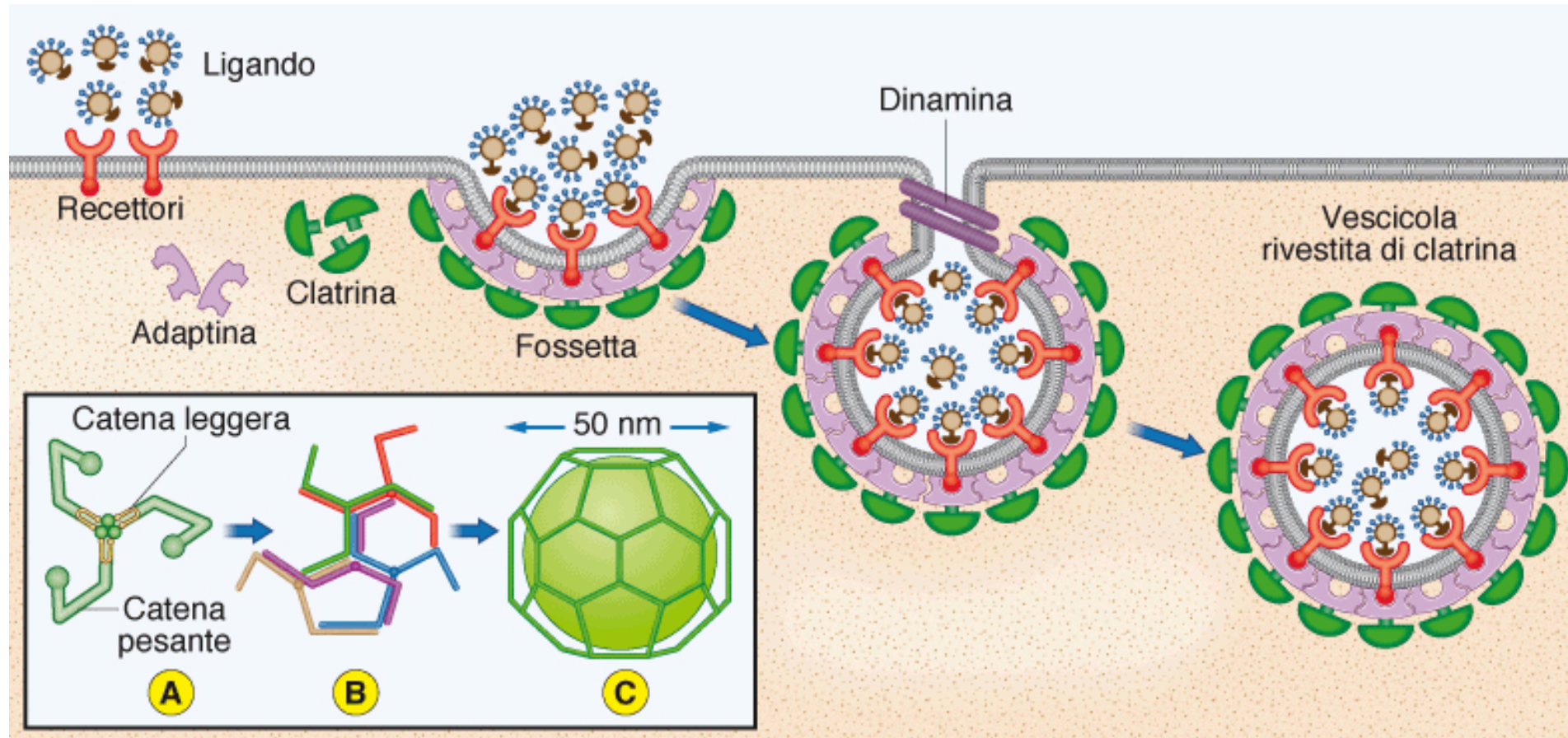




# Permeabilità di membrana e fenomeni di trasporto



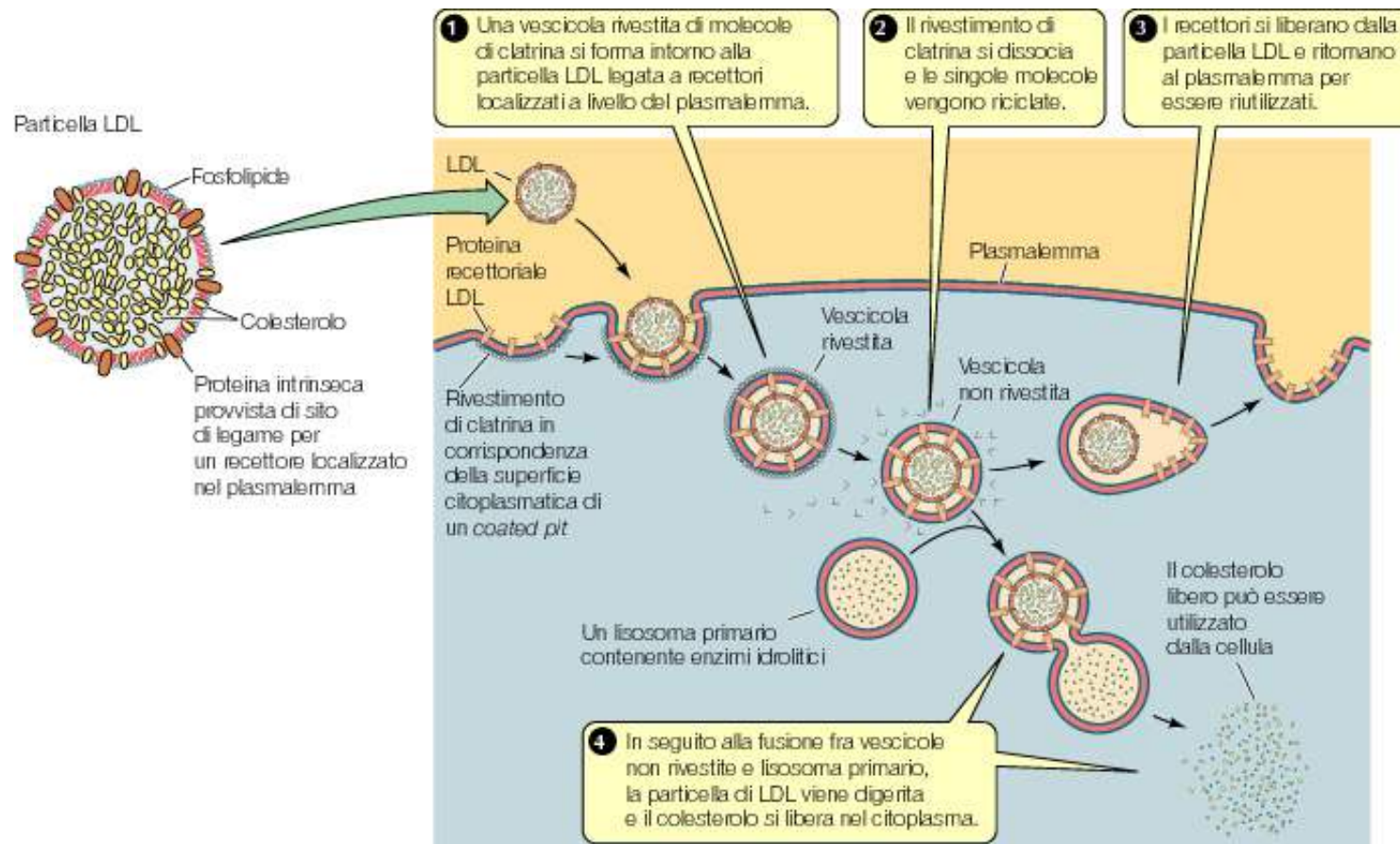
La fagocitosi è una funzione cellulare particolarmente specializzata nei **fagociti** (**macrofagi** e **granulociti neutrofili**).



Nei fagociti affiorano alla superficie esterna dei **recettori specifici** per la sostanze che devono essere fagocitate.

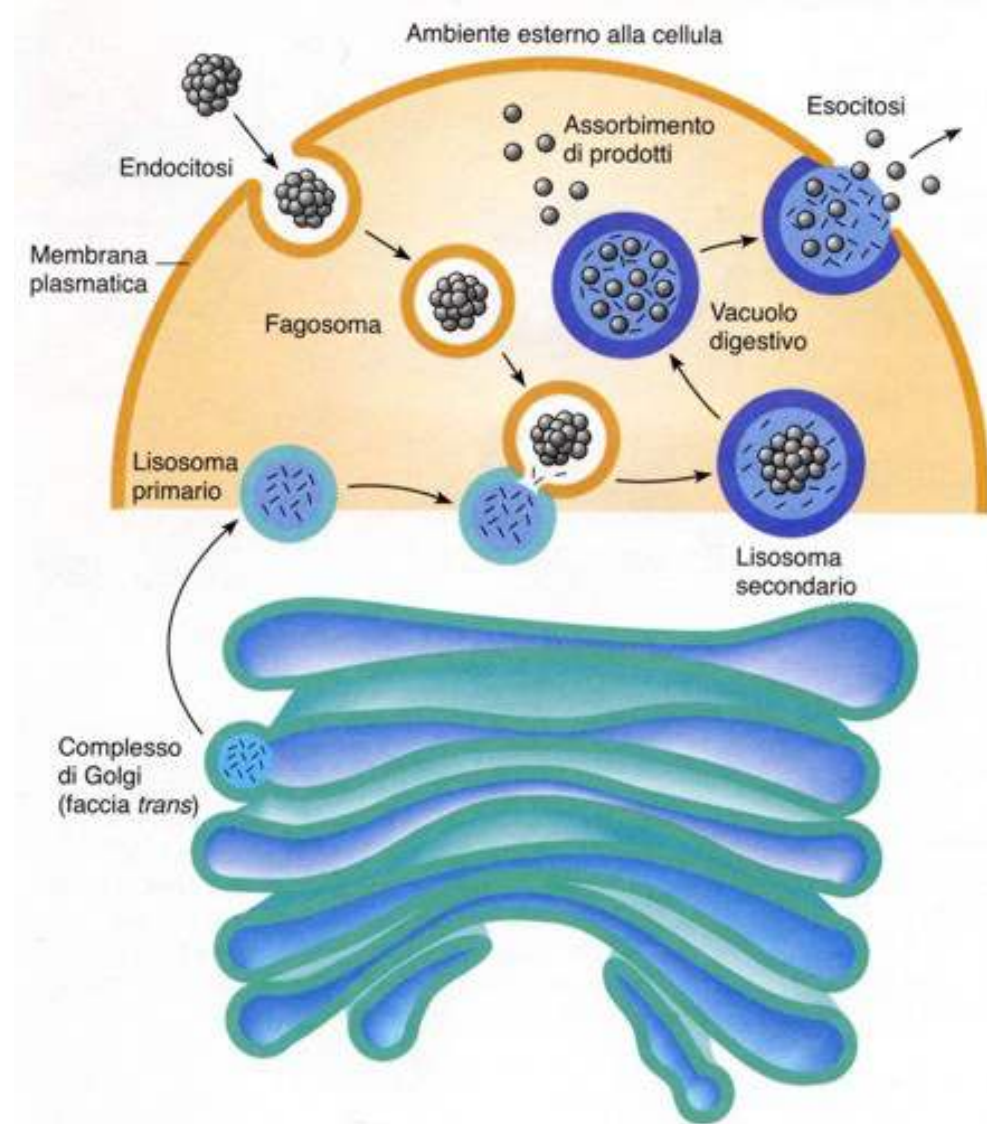
In corrispondenza dei recettori membranali, sulla superficie interna ci sono speciali proteine come la **clatrina** che facilitano la formazione delle vescicole fagocitiche.





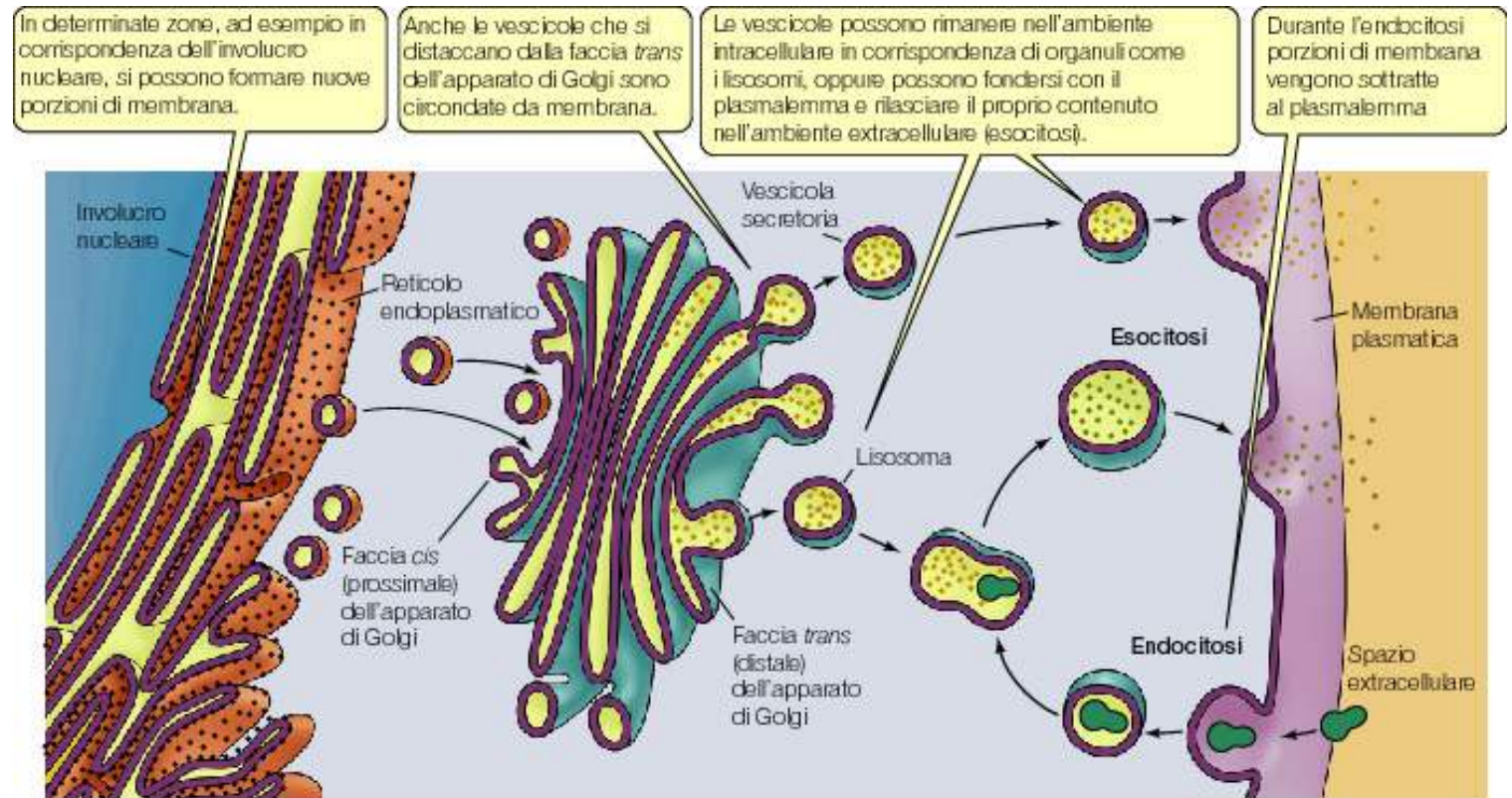
Un composto di rilevante importanza fisiologica che entra sistematicamente nelle cellule per fagocitosi è il **colesterolo**.

Le sostanze inglobate possono essere **demolite enzimaticamente** ad opera dei **lisosomi** oppure possono essere trasferite per esocitosi ad altre regioni della cellula.



L'esocitosi avviene con un meccanismo inverso all'endocitosi.

Tra i processi di esocitosi sono da ricordare la **secrezione ormonale** che avviene nelle **cellule endocrine** e la **neurosecrezione** (**ormoni** e **neurotrasmettitori**).

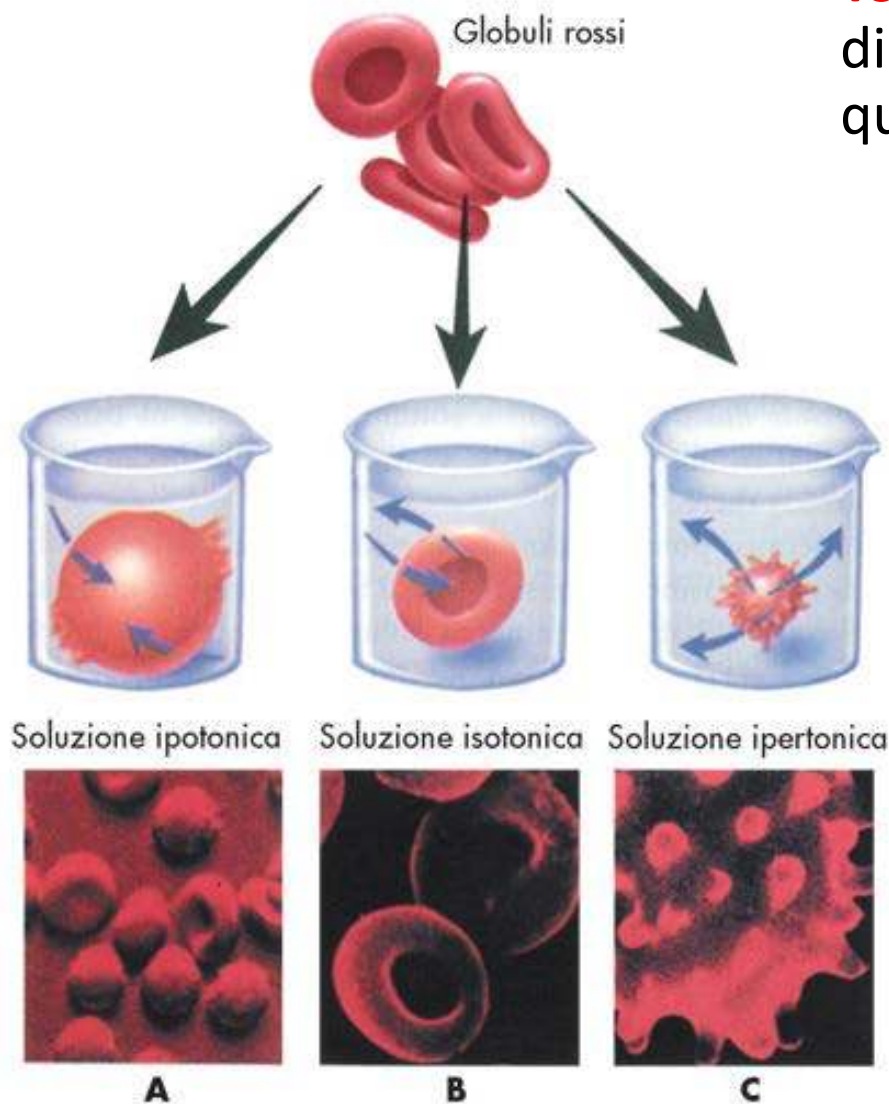


Il processo della fusione delle vescicole viene innescato da un **aumento intracellulare di  $\text{Ca}^{2+}$**  che entra nella cellula attraverso canali ionici specifici che si aprono al momento dell'esocitosi.

L'esocitosi viene specificamente inibita dalla **colchicina** e dalla **citocalasina**.



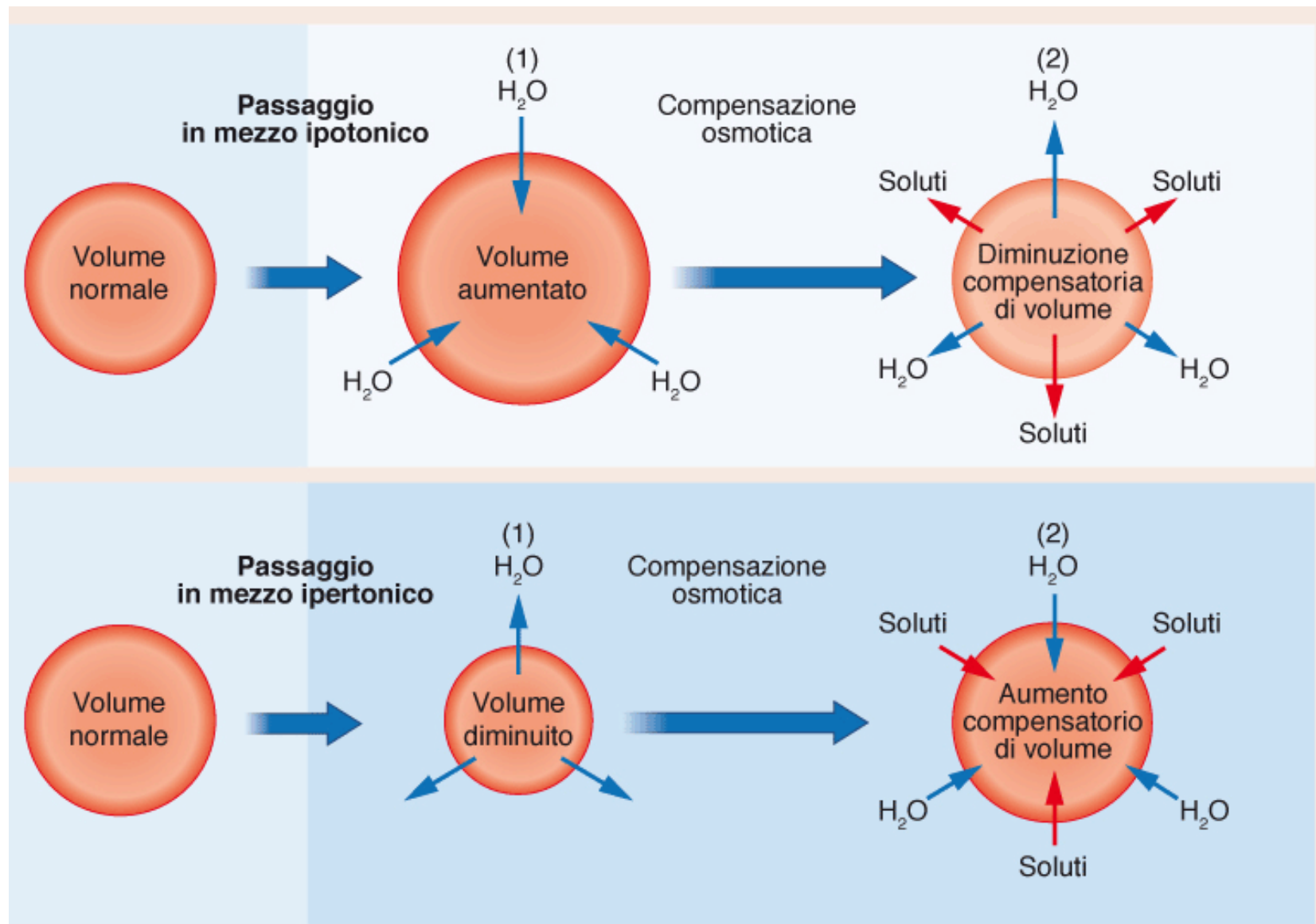
**Tonicità** è un termine fisiologico che descrive l'osmolarità di una soluzione rispetto al plasma. La soluzione in questione può essere ipotonica, isotonica o ipertonica.



**Isotonico:** Tensione uguale al plasma. Le emazie non perdono né assumono  $H_2O$ .

**Ipotonico:** Soluti osmoticamente attivi in osmolalità e pressione osmotica inferiore a quella del plasma. Emolisi delle emazie (volume di 1,4 volte).

**Ipertonico:** Soluti osmoticamente attivi in osmolalità e pressione osmotica superiore a quella del plasma. Le emazie si raggrinziscono.



Il movimento  $H_2O$  dipende dall'impossibilità per alcuni soluti di attraversare la membrana plasmatica.