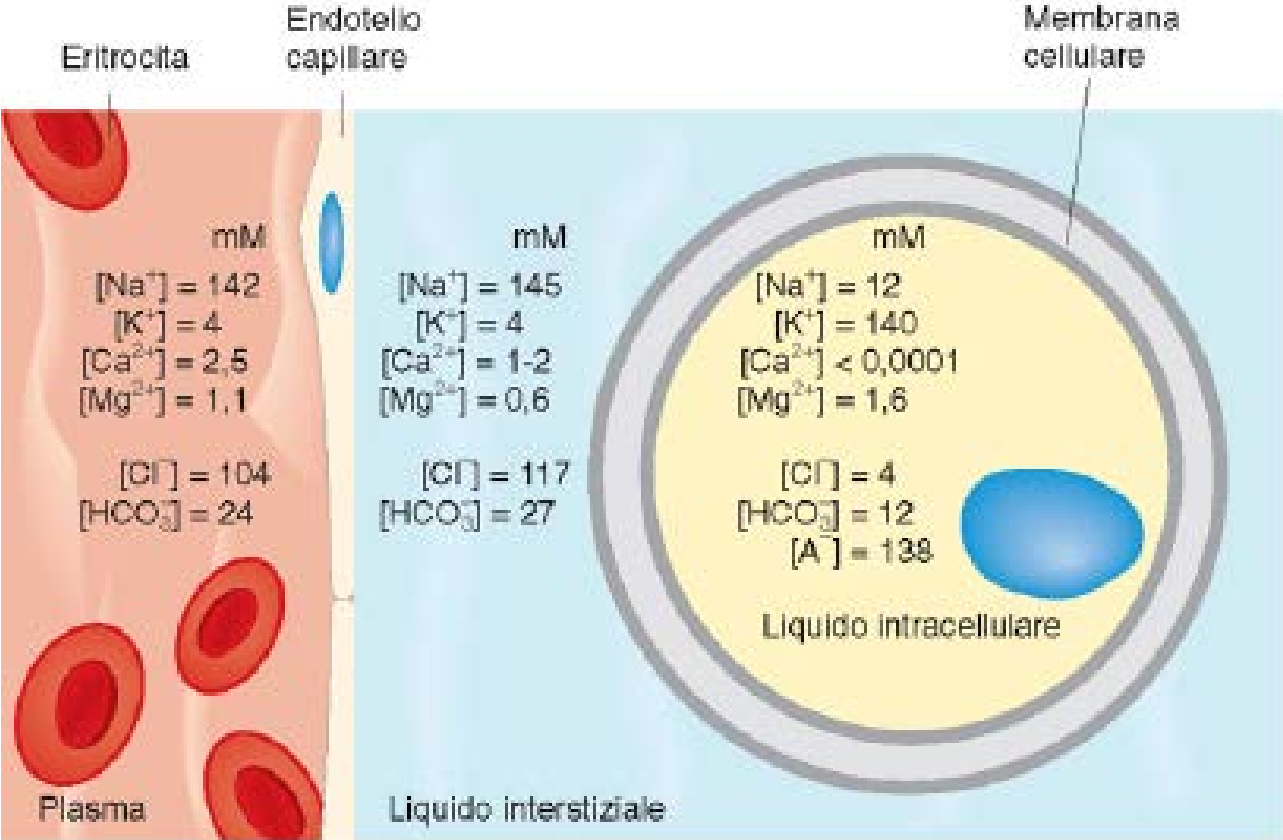


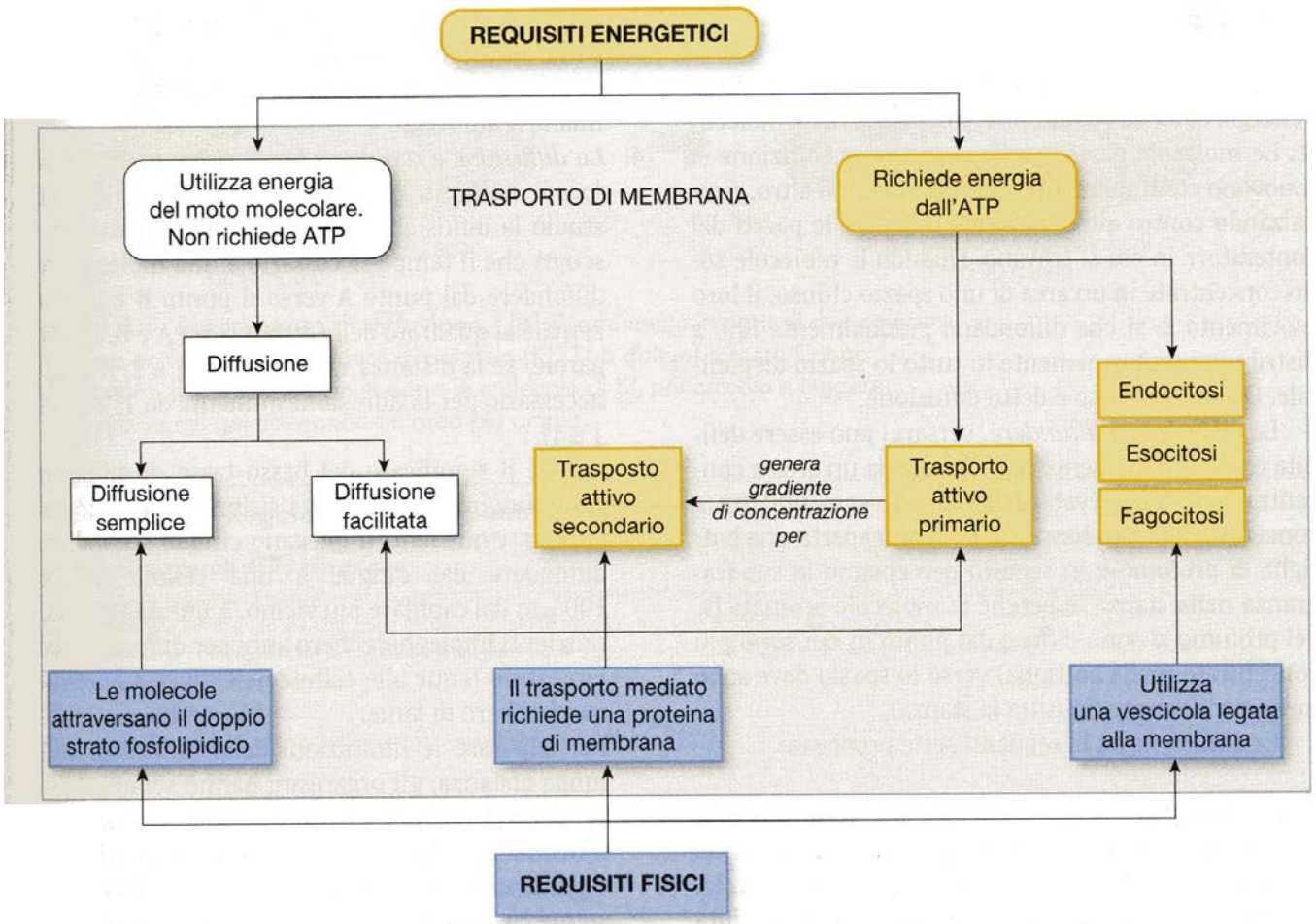
1.1 TRASPORTI DI MEMBRANA

- **Classificazione dei trasporti di membrana**
- **La diffusione semplice**
- **La diffusione attraverso canali ionici**
- **La diffusione attraverso trasportatori**
- **Il trasporto attivo primario e secondario**
- **Il trasporto attraverso epiteli**

DIFFERENZE DI CONCENTRAZIONI IONICHE TRA I COMPARTIMENTI ENTRA ED INTRACELLULARE



• Classificazione dei trasporti di membrana



- Diffusione semplice
- Diffusione facilitata
- Trasporto attivo

TRASPORTO PASSIVO

- non richiede energia
- avviene secondo gradiente di concentrazione
- tende a dissipare i gradienti di concentrazione (ioni e molecole passano dal compartimento a maggior concentrazione verso quello a minor concentrazione)
- avviene in tre modi diversi:
 - 1) **diffusione semplice**
 - 2) **diffusione attraverso canali di membrana**
 - 3) **diffusione facilitata attraverso trasportatori**

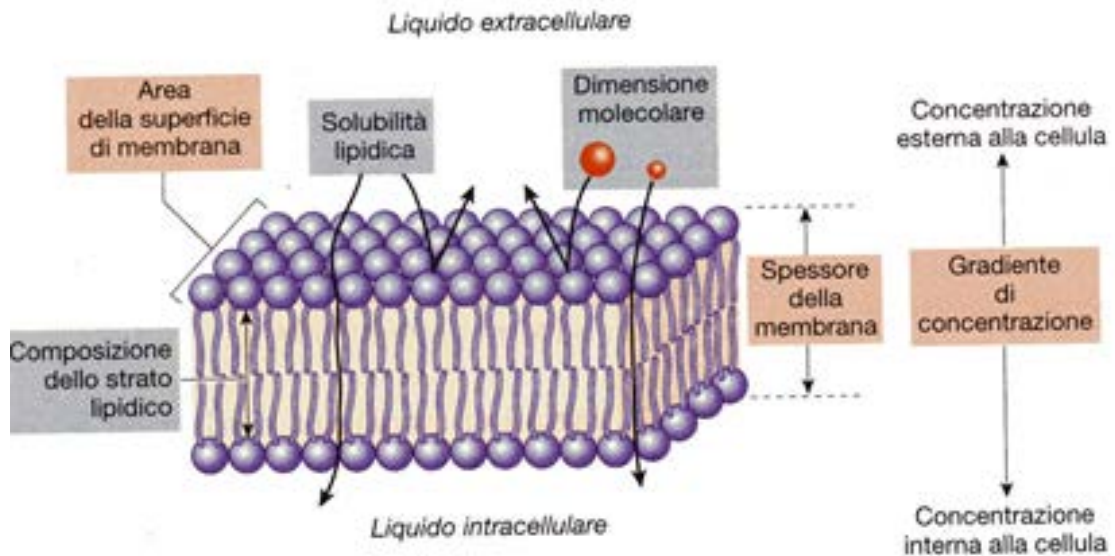
TRASPORTO ATTIVO

- richiede energia metabolica (ATP)
- avviene contro gradiente di concentrazione
- crea gradienti di concentrazione
- è sempre mediato da proteine di membrana
- avviene in due modi diversi:
 - 1) **trasporto attivo primario** (direttamente accoppiato a una sorgente di energia metabolica)
 - 2) **trasporto attivo secondario** (indirettamente accoppiato a una sorgente di energia metabolica)

• La diffusione semplice

- NON RICHIEDE ENERGIA METABOLICA
- REGOLATO DALLA DIFFERENZA DI CONCENTRAZIONE (maggiore diff. concentrazione, maggiore è la velocità di diffusione /unità di tempo)
- CONTINUA FINO A RAGGIUNGERE LA STESSA CONCENTRAZIONE AI LATI DELLA MEMBRANA
- DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA TEMPERATURA
- INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA DIMENSIONE DELLE MOLECOLE

LEGGE DI FICK



$$J \text{ (flusso)} = P (C_I - C_{II}) = D A K (C_I - C_{II}) / x$$

$C_I - C_{II}$ = differenza di concentrazione del soluto

P = permeabilità

D = coeff. diffusione

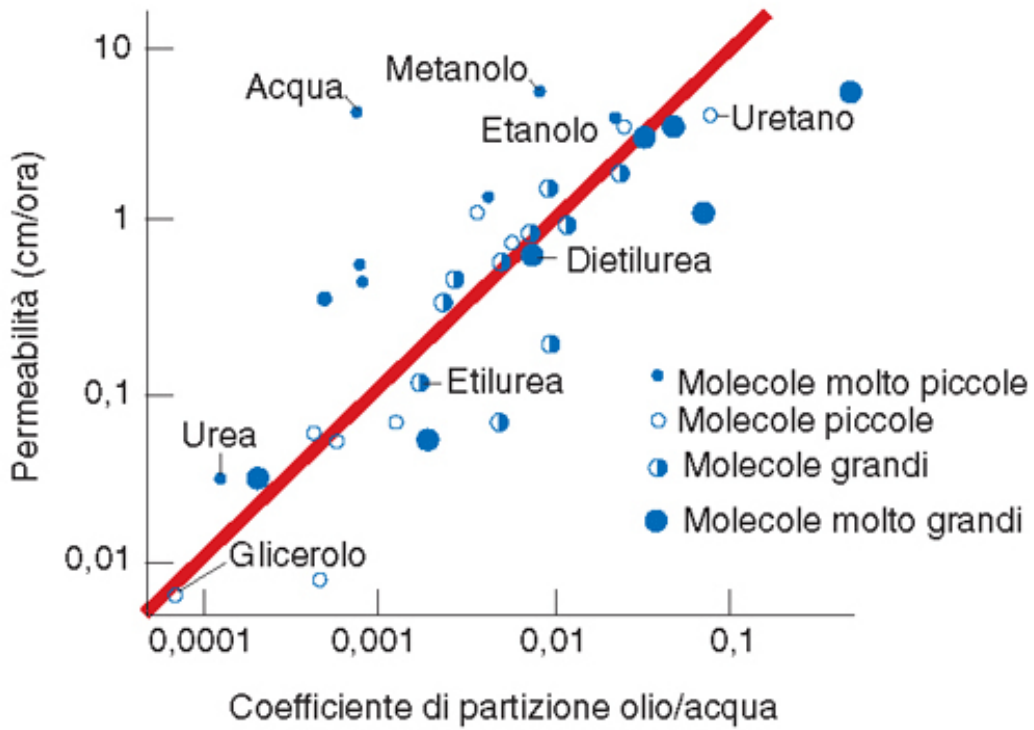
A = area sezione di scambio

x = spessore membrana

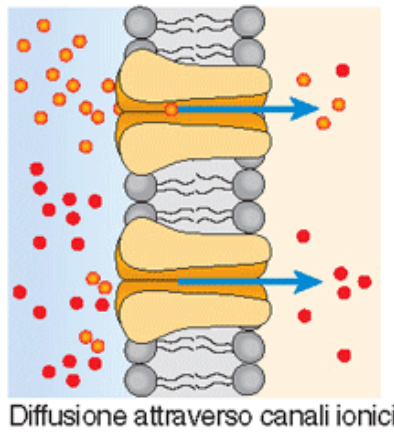
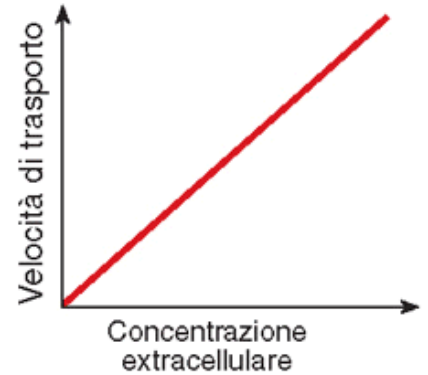
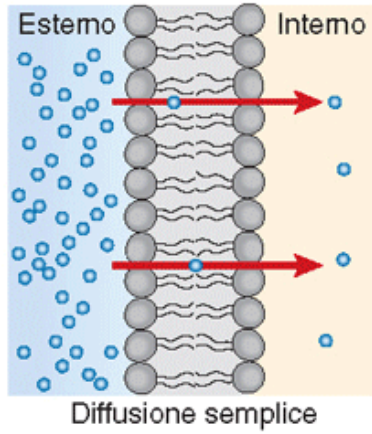
K = coefficiente partizione =

conc. soluto lipidi / conc. soluto H_2O

LA PERMEABILITA' DIPENDE IN MODO LINEARE DA K



Diffusione semplice:
CINETICA DI NON SATURAZIONE



Diffusione facilitata:
CINETICA DI SATURAZIONE

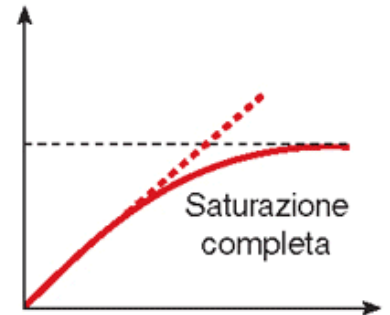
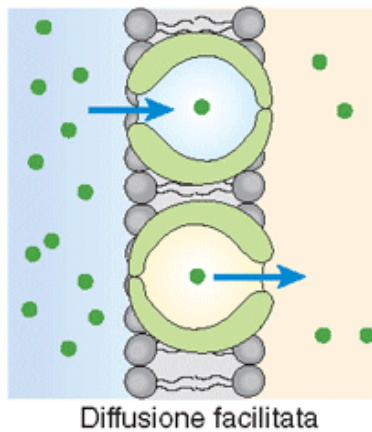
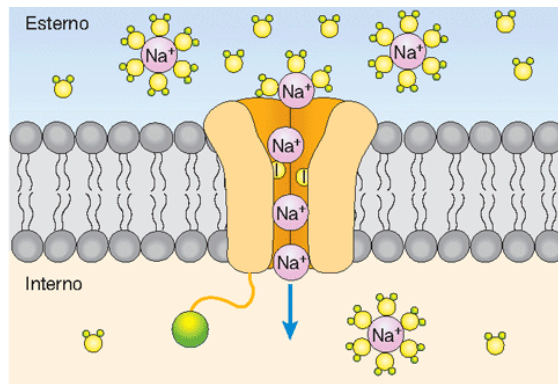


Figura 1.10 Relazione tra permeabilità (velocità di trasporto attraverso la membrana) e la concentrazione di soluti nel liquido extracellulare. Nel caso della diffusione passiva la relazione è lineare. Nel caso della diffusione facilitata (carrier) o attraverso canali ionici, la relazione è invece lineare a basse concentrazioni per poi saturare in maniera diversa ad alte concentrazioni.

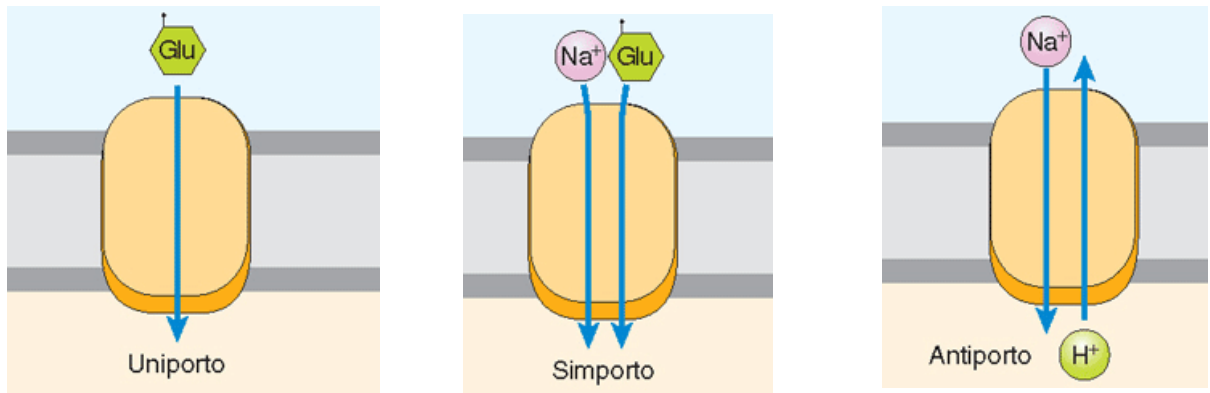
• La diffusione attraverso canali ionici



GATING DEI CANALI IONICI (modalità di attivazione)

- VOLTAGGIO-DIPENDENTI
 - ATTIVATI DA LIGANDO
 - ATTIVATI DA SECONDO MESSAGGERO
 - ATTIVATI DA STIMOLO MECCANICO
-
- Si classificano inoltre in base a proprietà biofisiche e farmacologiche:
 - selettività per le diverse specie ioniche (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-)
 - cinetica di apertura, chiusura ed inattivazione
 - farmacologia (bloccanti, agonisti)

• La diffusione attraverso trasportatori

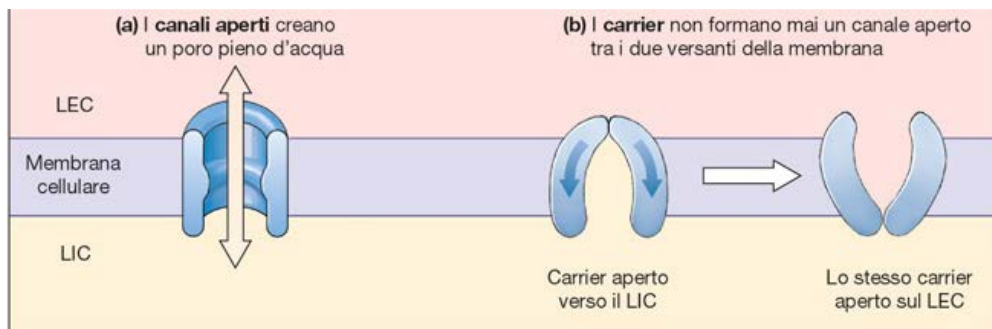


Proprietà comuni dei trasportatori:

-SPECIFICITA' (esempio trasportatori GLUT per glucosio, mannosio, galattosio, fruttosio).

-COMPETITIVITA' (due molecole che hanno affinità per il sito di legame si ostacolano a vicenda).

-SATURAZIONE: si raggiunge saturazione quando il substrato ha una concentrazione tale da occupare tutti i trasportatori



TRASPORTATORI PER IL GLUCOSIO (GLUT)

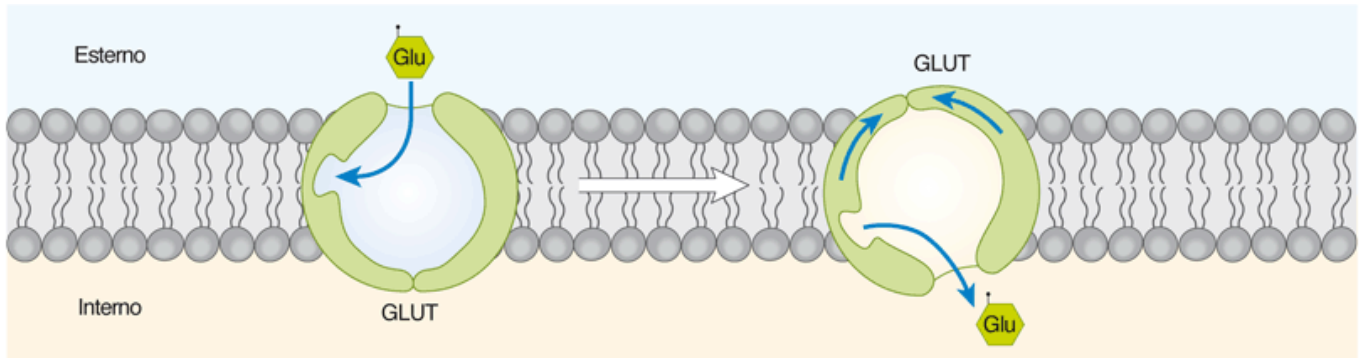
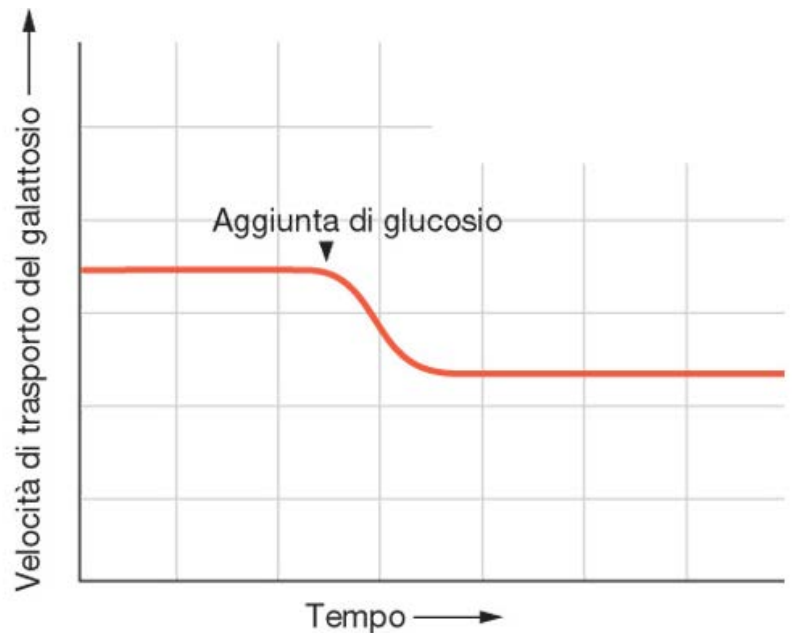


Figura 1.13 Diffusione facilitata del glucosio mediata dal trasportatore GLUT.

- 12 isoforme
- Distribuite in modo eterogeneo.
- La direzione del trasporto avviene secondo gradiente (reversibile)
- uniporto

C'è competizione per il sito di legame (esempio tra glucosio e galattosio)



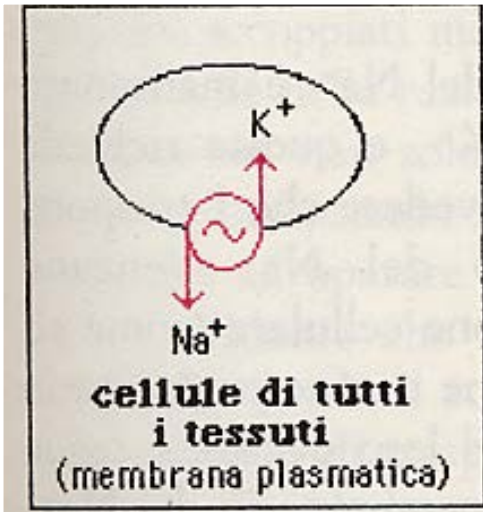
Il glucosio e il galattosio utilizzano lo stesso trasportatore di membrana. Il carrier ha una maggiore affinità per il glucosio rispetto al galattosio.

• Il trasporto attivo

- proteine di membrana che utilizzano l'energia dell'idrolisi di ATP per trasportare ioni contro gradiente di concentrazione (ATPasi)
- permette il mantenimento di gradienti di concentrazione stabili ai lati della membrana cellulare
- elevata specificità
- possono essere scambiati ioni diversi sui due lati della membrana
- può essere elettrogenico
- si distingue tra:
 - trasporto attivo primario
 - trasporto attivo secondario (co-trasporto, contro-trasporto)

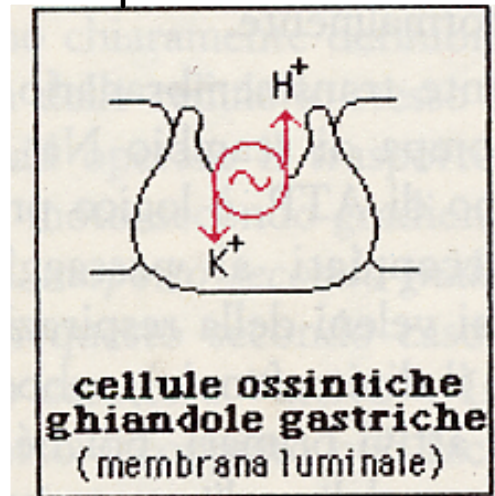
• Il trasporto ATTIVO PRIMARIO

Pompa Na^+/K^+



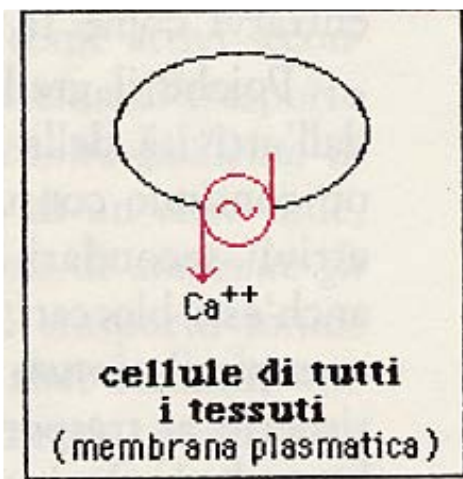
$3\text{Na}^+ / 2\text{K}^+$

Pompa K^+/H^+



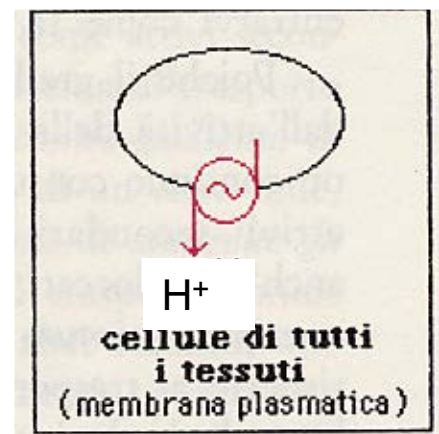
$4\text{H}^+ / 4\text{K}^+$

Pompa del Ca^{2+}



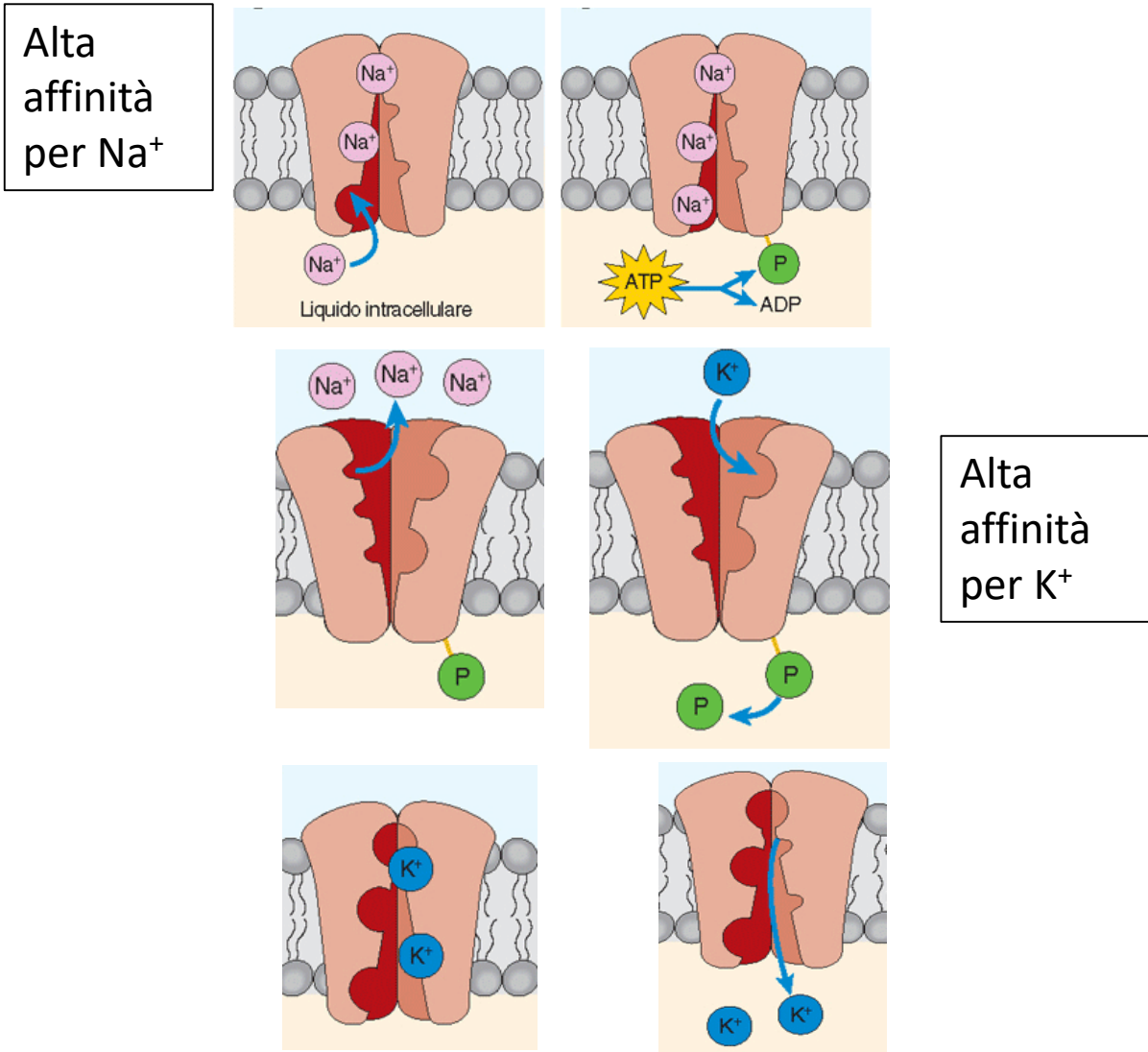
2Ca^{2+}

Pompa del H^+



2H^+

Esempi di trasporto attivo primario: la pompa Na^+/K^+



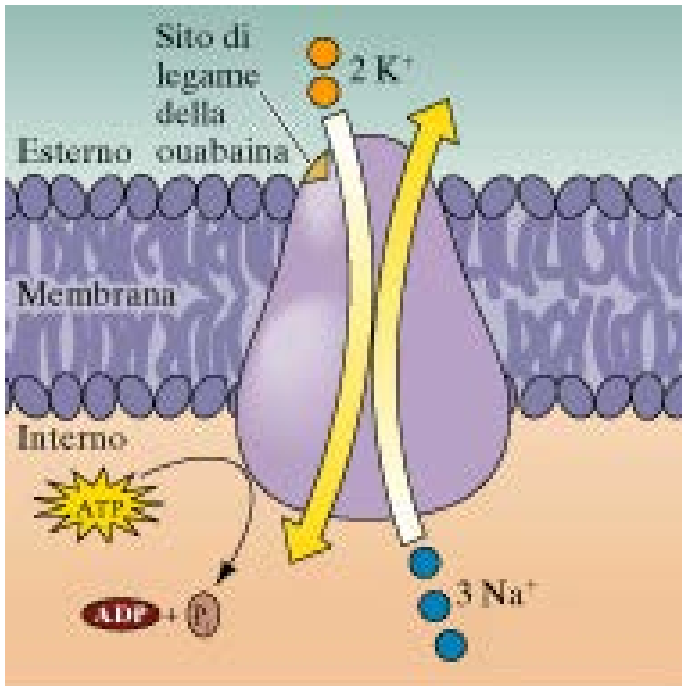
Pompa con carattere elettrogenico in quanto i flussi ionici sono asimmetrici: 3 ioni Na^+ espulsi, 2 ioni K^+ immessi

Funzione: mantenere $[\text{Na}^+]_i$ bassa e $[\text{K}^+]_i$ alta

Attivata da aumenti di $[\text{Na}^+]_i$ e $[\text{K}^+]_o$

Selettiva per Na^+ (la sostituzione con Li^+ blocca la pompa)

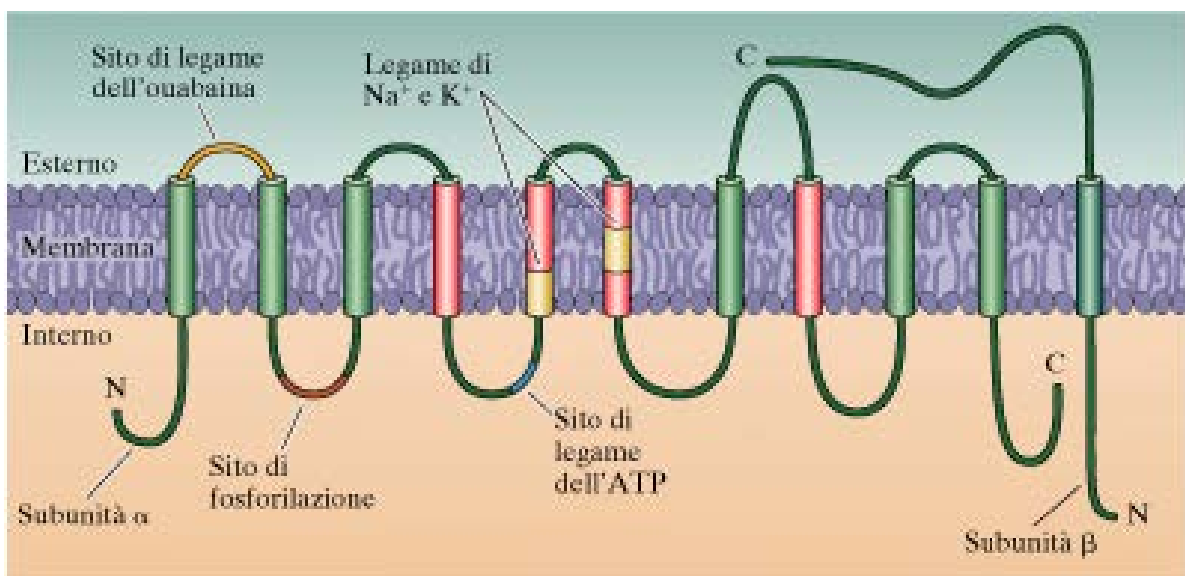
Struttura molecolare della la pompa Na⁺/K⁺



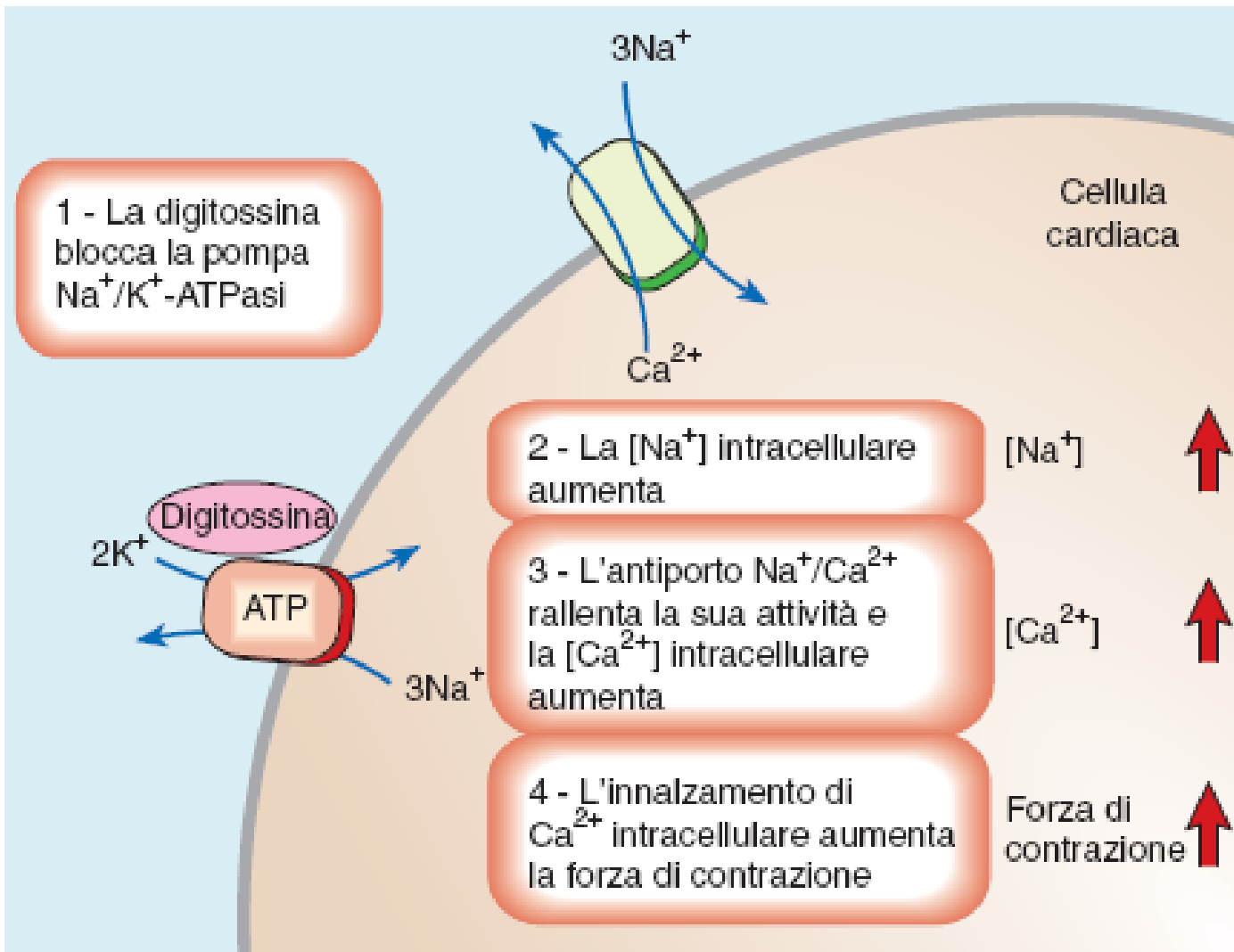
Alfa: 100 kDa

Beta: 45 kDa

STRUTTURA MOLECOLARE

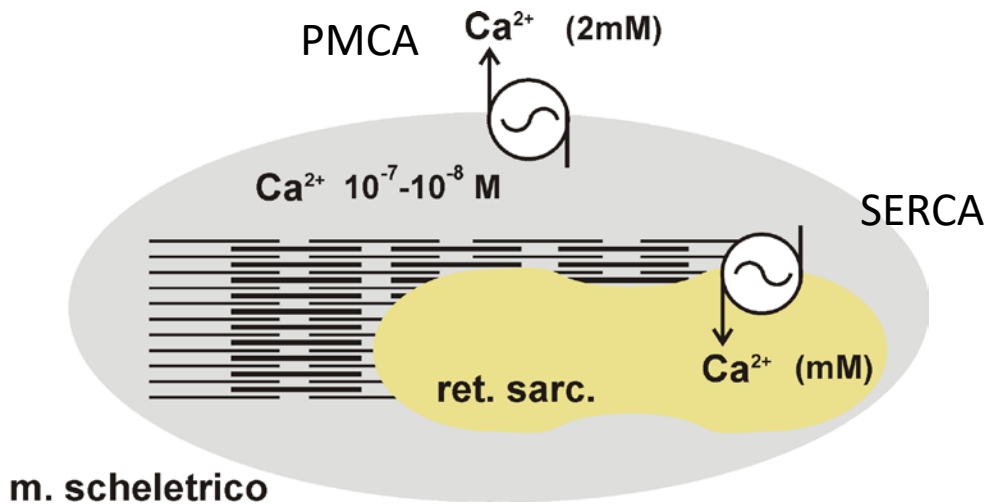


Il blocco della Na/K ATPasi da parte di OUABAINA, DIGITOSSINA, DIGOSSINA (glicosidi cardiaci) sulle cellule cardiache potenzia la contrattilità cardiaca, il volume sistolico e la gittata cardiaca.



Esempi di trasporto attivo primario: Ca^{2+} -ATPasi

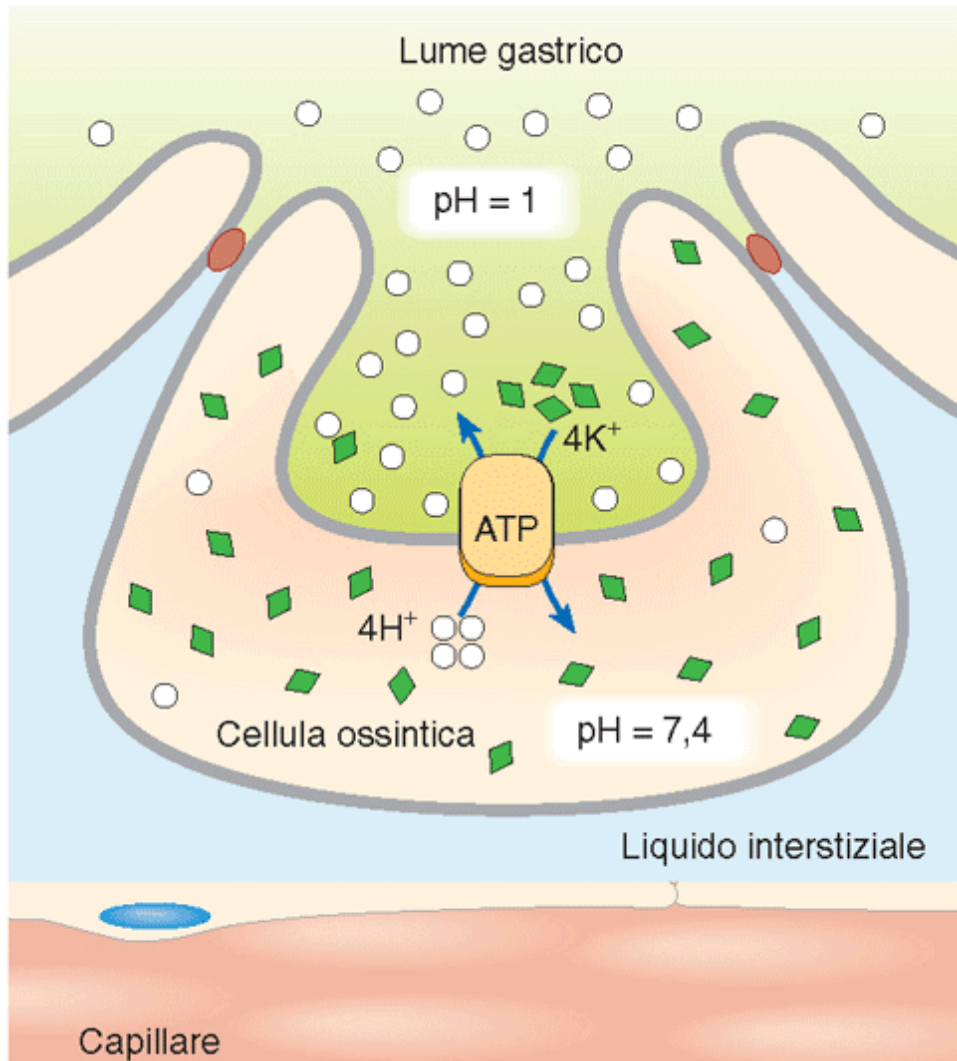
- trasporto attivo primario con carattere di uniporto
- è presente sulla membrana plasmatica di tutte le cellule (PMCA) e a livello dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico/ sarcoplasmatico liscio (SERCA)
- espelle 2 ioni Ca^{2+} per una molecola di ATP
- è necessaria la presenza di Mg^{2+} per il suo funzionamento
- La PMCA è bloccata da molecole della famiglia delle caloxine
- La SERCA è bloccata dalla tapsigargina



FUNZIONE:

- mantiene bassa la concentrazione di Ca^{2+} intracellulare (10^{-7} - 10^{-8} M)
- nel reticolo sarcoplasmatico delle cellule muscolari scheletriche la SERCA costituisce l'80% delle proteine membranali

Esempi di trasporto attivo primario:
la pompa protonica H^+/K^+ ATPasi



• Il trasporto ATTIVO SECONDARIO

- i trasporti attivi secondari trasferiscono molecole contro gradiente utilizzando come sorgente di energia i gradienti ionici creati dai trasporti attivi primari
- non richiedono direttamente energia metabolica (ATP)
- possono dipendere dal gradiente del Na^+ o di altri ioni (Cl^- , HCO_3^-)

Trasporti attivi secondari

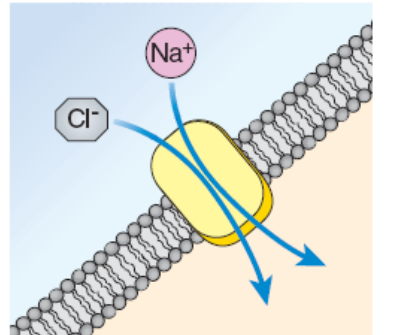
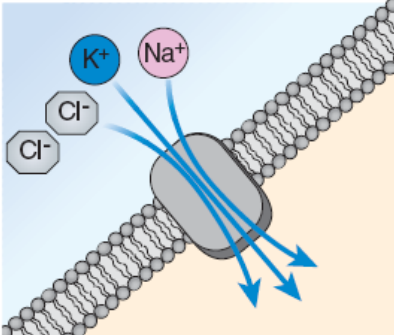
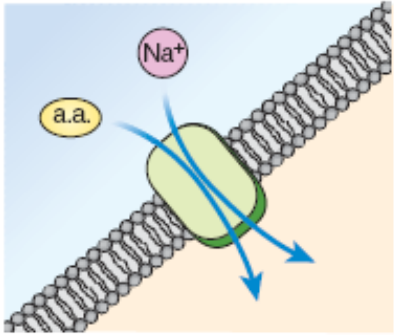
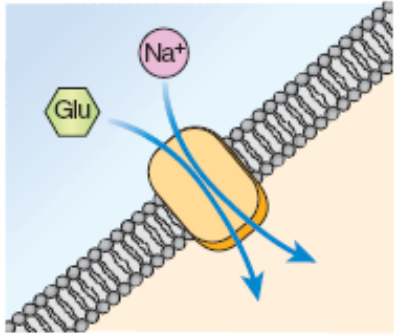
- i trasporti attivi secondari trasferiscono molecole contro gradiente utilizzando come fonte di energia i gradienti ionici creati dai trasporti attivi primari
- non richiedono ulteriore energia metabolica

Trasporti attivi secondari Na⁺-dipendenti

- sfruttano il gradiente del Na⁺
- vengono trasportati: ioni, glucosio, amino acidi, prodotti metabolici
- possono muoversi nella stessa direzione del Na⁺ (simporti) o in direzione opposta (antiporti)
- possono essere elettroneutri o elettrogenici
- invertendo il gradiente di Na⁺ si invertono i flussi

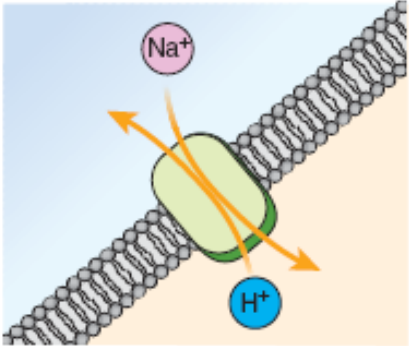
I simporti Na⁺-dipendenti

- simporto Na⁺/ glucosio
- simporto Na⁺/ aminoacidi
trasportano glucosio e amino acidi all'interno delle cellule epiteliali
- simporto Na⁺/ K⁺/ 2Cl⁻
trasporta Cl⁻ all'interno della cellula
- simporto Na⁺/ Cl⁻
trasporta Cl⁻ all'interno della cellula

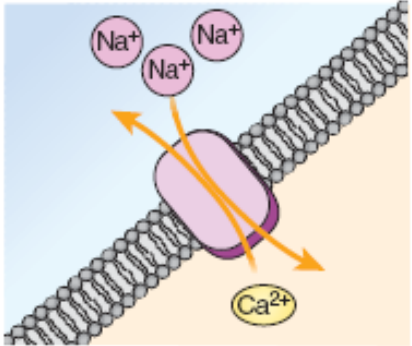


Gli antiporti Na⁺-dipendenti

- antiporto Na⁺/ H⁺
contribuisce al mantenimento del pH intracellulare
- antiporto Na⁺/ Ca²⁺
contribuisce a mantenere bassi i livelli di Ca²⁺ intracellulare

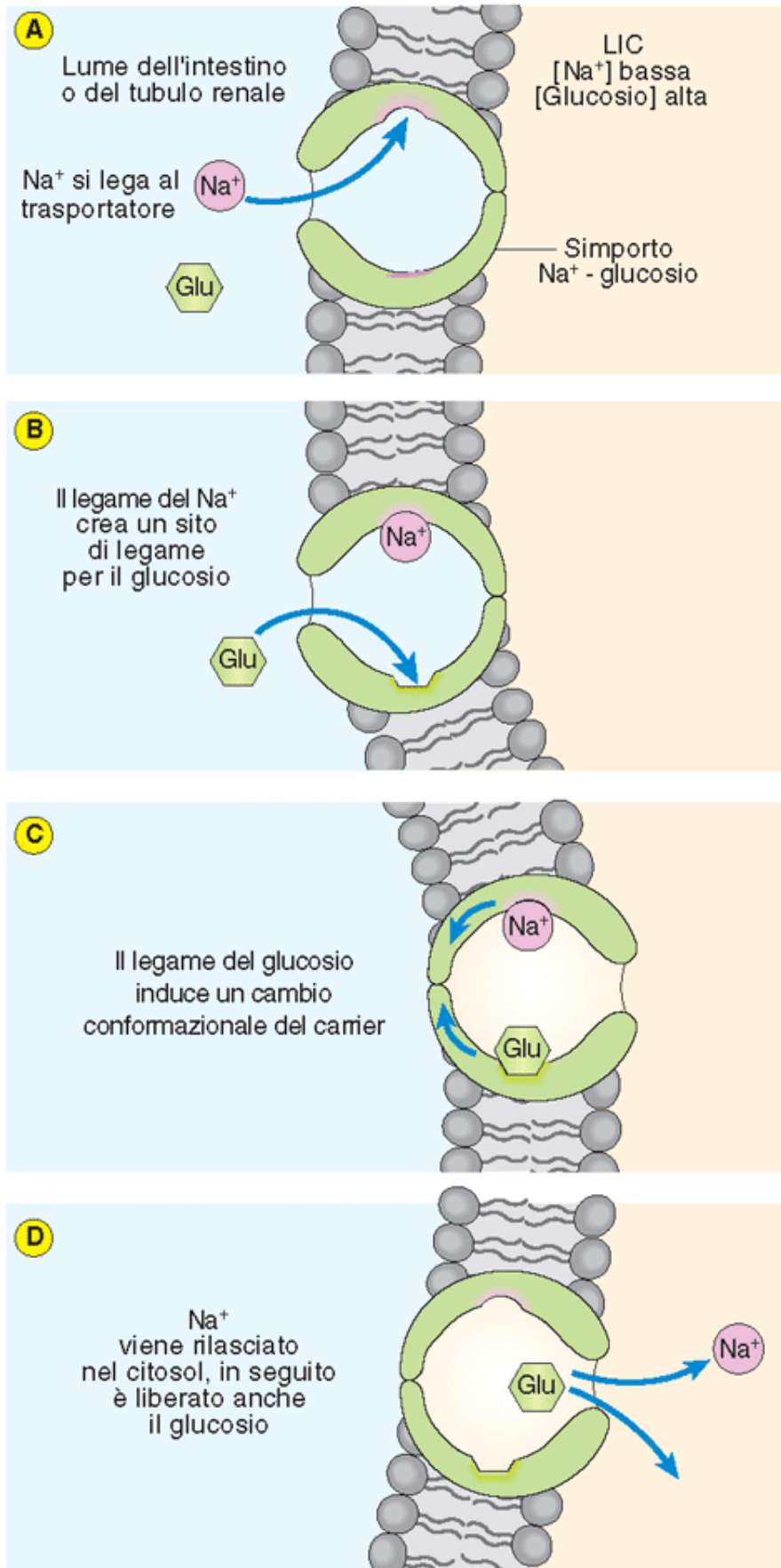


1Na⁺/1H⁺

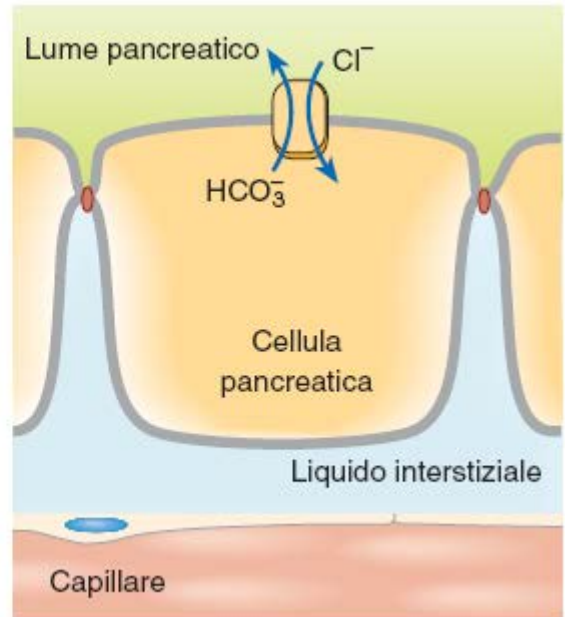
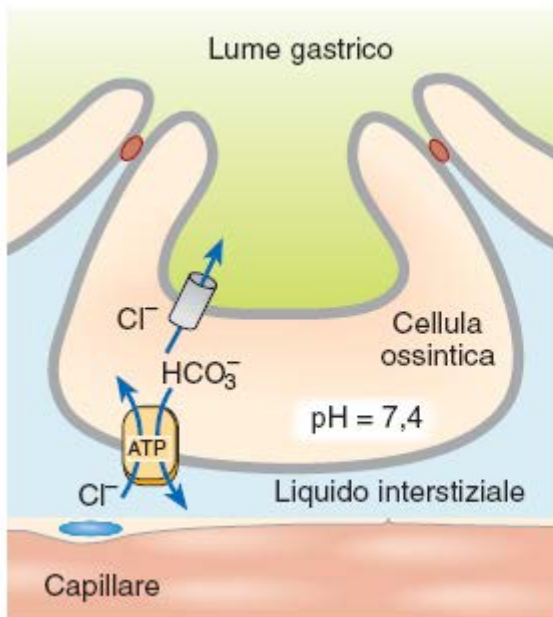
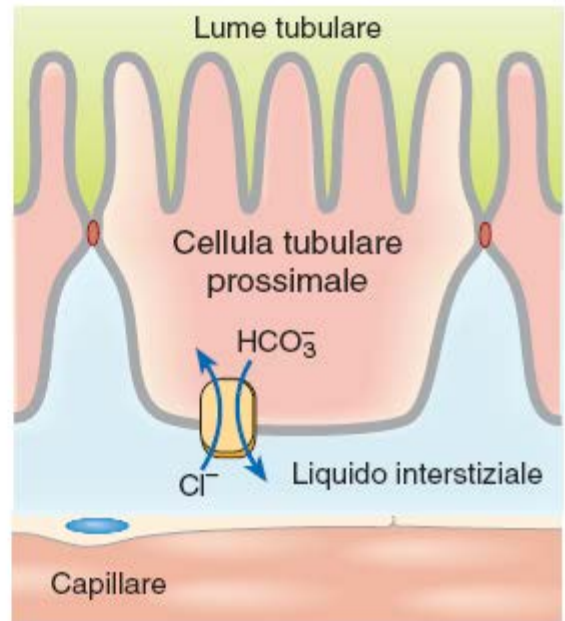
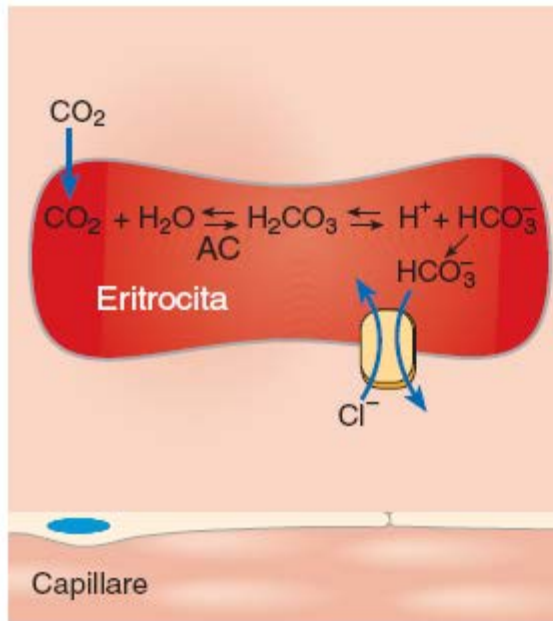


3Na⁺/1Ca²⁺

TRASPORTATORE Na/GLUCOSIO

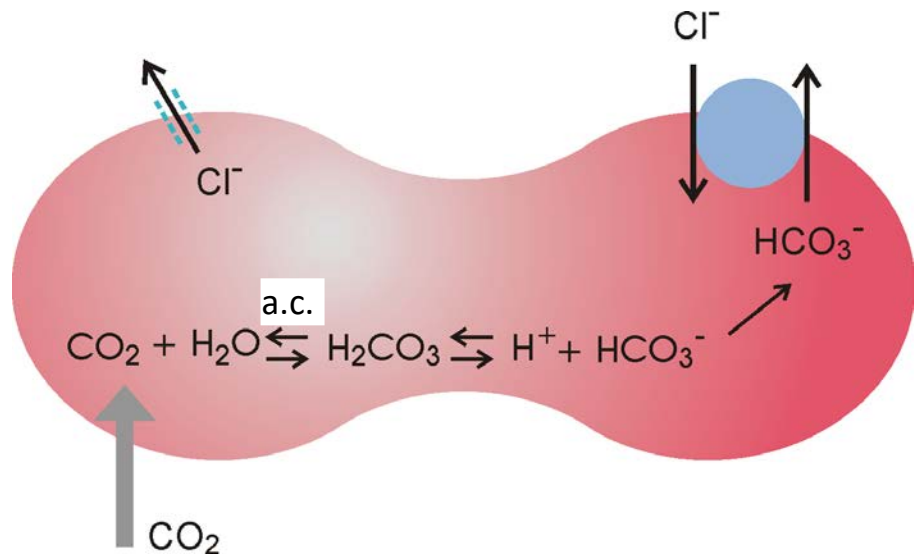


L'antiporto $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ espresso in vari tessuti



Esempi di trasporti attivi secondari non Na^+ -dipendenti:

L'antiporto $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$



FUNZIONE:

- eliminazione del bicarbonato prodotto dalla cellula
- sfrutta il gradiente del Cl^-

ERITROCITI:

- nei globuli rossi del sangue venoso si producono grandi quantità di HCO_3^- dall'idratazione della CO_2
- HCO_3^- esce secondo gradiente per contro-trasporto del Cl^-

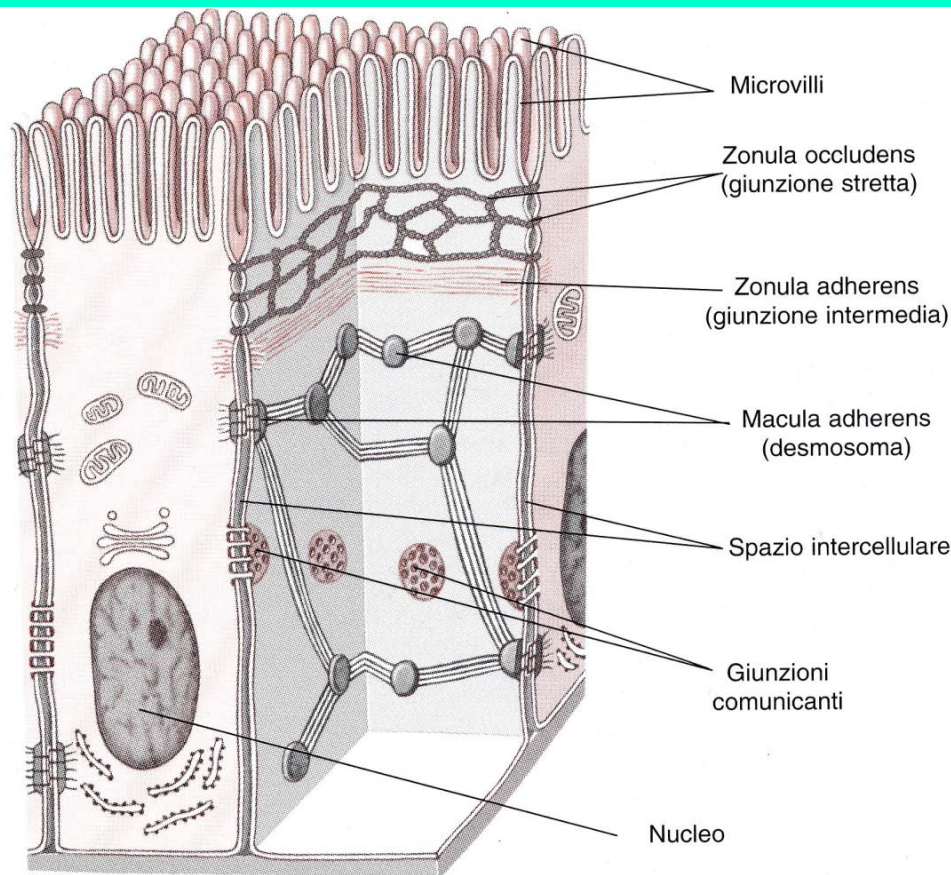
CELLULE OSSINTICHE DELLE GHIANDOLE GASTRICHE:

- il co-trasportatore è localizzato sulla membrana sierosale, contribuisce alla secrezione acida dello stomaco

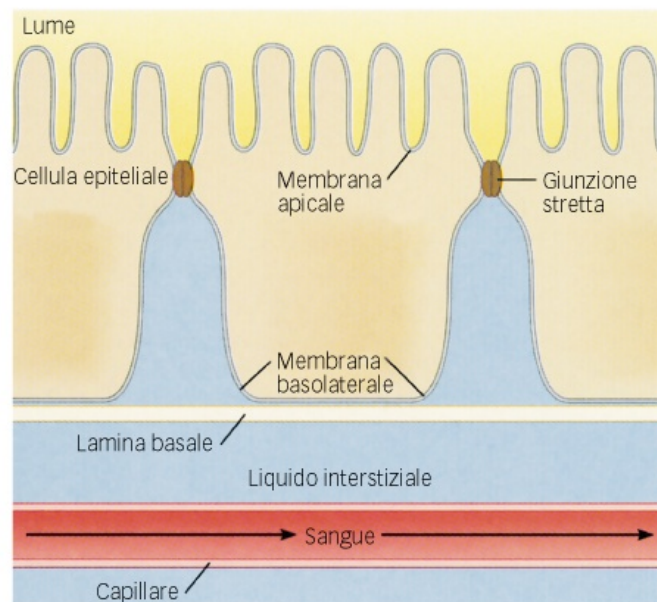
CELLULE DEL DOTTO PANCREATICO:

- Il cotrasportatore è localizzato sulla membrana luminale e contribuisce ad arricchire il succo pancreatico di HCO_3^- e mantenere il pH del succo basico

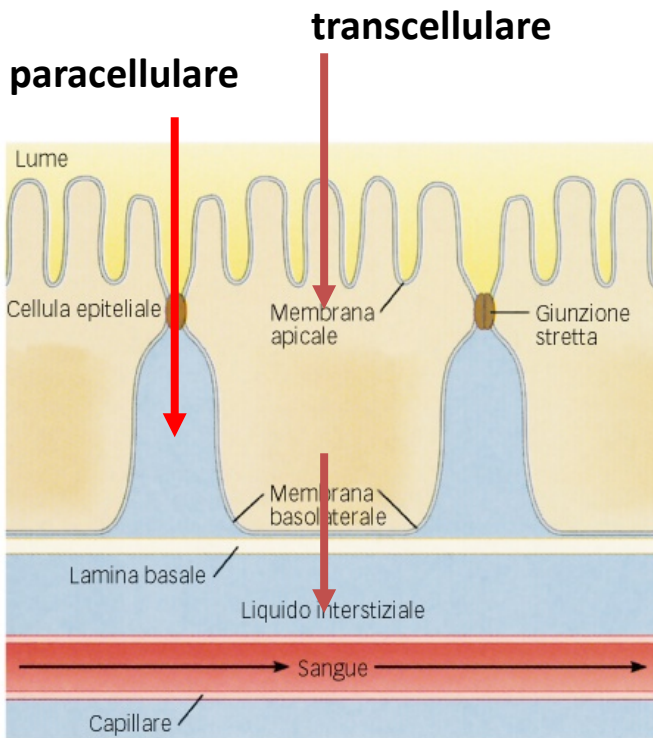
• Il trasporto attraverso epitelii



- la **membrana apicale** dell'epitelio è rivolta verso il lume della cavità corporea
- la **membrana basolaterale** è in contatto con il liquido interstiziale, che scambia sostanze con il sangue.
- le cellule adiacenti sono unite principalmente da **giunzioni serrate**, che limitano il passaggio di sostanze: i liquidi sui due lati dell'epitelio hanno composizione diversa.



Caratteristiche generale del trasporto attraverso un epitelio



- esistono due tipi di trasporti

- **trasporto**

- **paracellulare:**

- movimento diffusionale passivo di ioni (Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) e H_2O

- **trasporto**

- **transcellulare:**

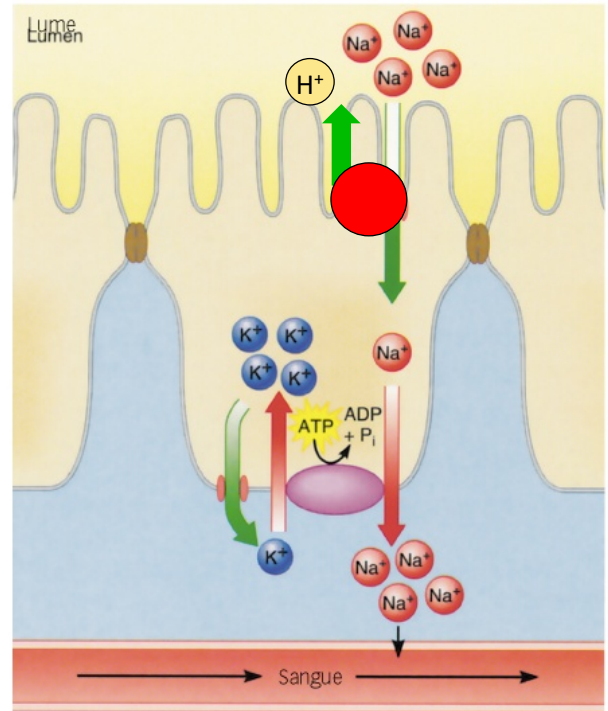
- movimento di ioni e molecole attraverso le cellule mediato da trasportatori.

E' composto da:

- trasporto passivo o attivo secondario (*senza richiesta di ATP*) sulla membrana apicale
- trasporto attivo primario (*Na^+/K^+ -ATPasi*) e altri tipi di trasporto passivo e attivo secondario sulla membrana basolaterale

Assorbimento di Na^+

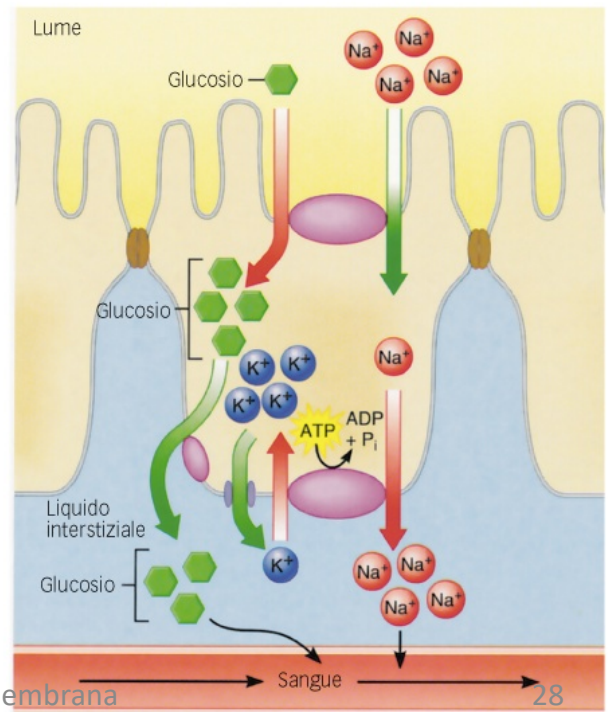
- trasporto passivo di Na^+ sulla m. apicale (*antiporto Na^+/H^+*)
- trasporto attivo di Na^+ e K^+ sulla m. basolaterale (*Na^+/K^+ -ATPasi*)
- trasporto passivo di K^+ sulla m. basolaterale (*canale ionico*)



(a)

Assorbimento di Na^+ e glucosio

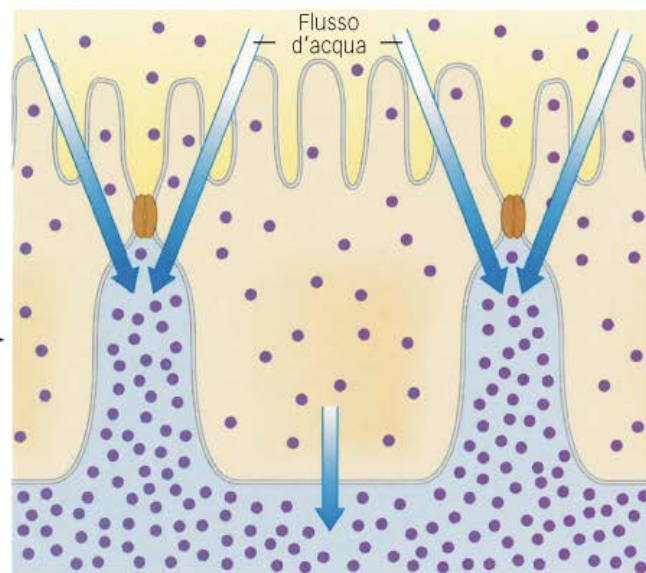
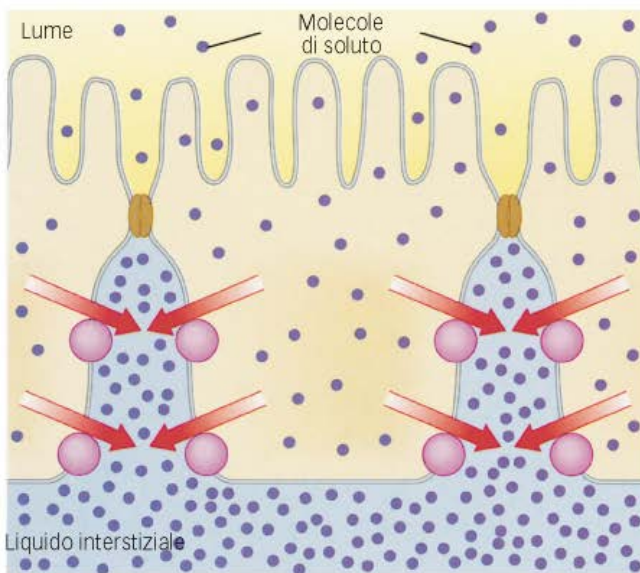
- trasporto attivo secondario di Na^+ e glucosio (*SGLUT*) sulla m. apicale
- trasporto attivo di Na^+ e K^+ sulla m. basolaterale (*Na^+/K^+ -ATPasi*)
- trasporto facilitato di glucosio (*GLUT2*) e passivo di K^+ sulla m. basolaterale (*canale ionico*)



(b)

Assorbimento di soluti e H₂O

- gli epitelii assorbono (o secernono) H₂O utilizzando il trasporto attivo di soluti
- si crea prima un *gradiente osmotico* tra le soluzioni poste ai due lati dell'epitelio
- l'H₂O quindi fluisce passivamente attraverso l'epitelio per *osmosi*



(a)

(b)

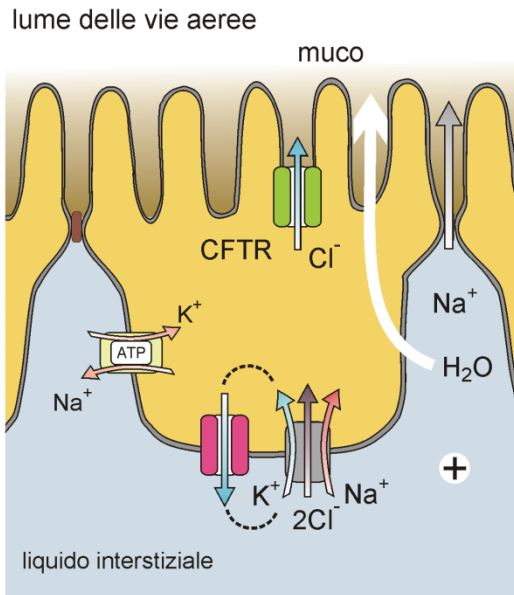
Il trasporto attivo sulla membrana basolaterale crea un *gradiente osmotico* attraverso l'epitelio che genera un flusso di acqua dal lume al liquido interstiziale (*assorbimento*)

Può accadere il contrario se l'H₂O è *secreta*

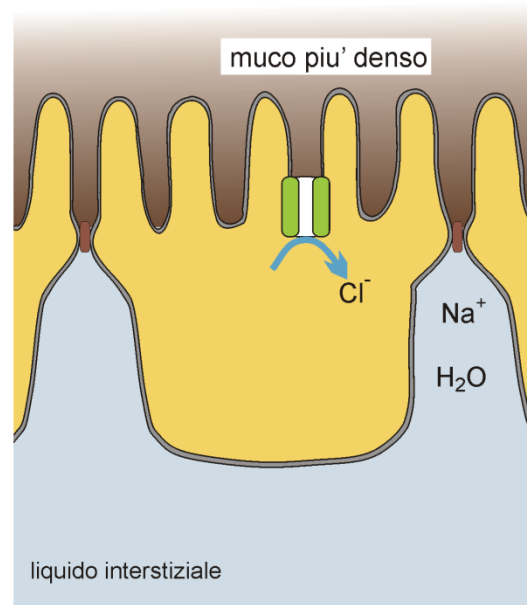
Patologie del trasporto epiteliale: la fibrosi cistica

In alcune condizioni patologiche il trasporto epiteliale di H_2O è eccessivo o insufficiente:

- nella **fibrosi cistica** l'epitelio (formato da cellule cigliate) che riveste le vie respiratorie non trasporta abbastanza soluti (Na^+ e Cl^-) per produrre liquidi
- un difetto genetico del **canale del Cl^- (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)** riduce la permeabilità al Cl^- . Diminuisce il trasporto del Na^+ , viene meno il gradiente osmotico e quindi la secrezione di acqua
- i polmoni si arricchiscono di muco denso che blocca il movimento retrogrado delle cellule cigliate
- si riduce l'azione protettiva di espulsione di sostanze nocive e infettive dalle vie aeree causando gravi infezioni batteriche e virali



Trasporto di Cl^- , Na^+ e H_2O per la normale produzione di muco



Trasporto di Cl^- , Na^+ e H_2O compromesso nella fibrosi cistica (CFTR non funzionante) con conseguente aumentata densità di muco nelle vie aeree