

## Membrane

### Trasporto di piccole sostanze ed ioni

<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/biology/mgbio/lipbitran.gif>

## Trasporto di soluti attraverso le membrane

- La cellula ha bisogno di essere **selettiva** ma **efficiente** quando importa o esporta metaboliti e ioni.
- Questo "traffico" di piccole molecole è soprattutto mediato da **proteine** che comprendono **pompe**, **trasportatori** ("carriers") o **canali** transmembrana.
- Vengono adoperati diversi meccanismi: **diffusione semplice**, **diffusione facilitata** (trasporto passivo), **trasporto attivo**, e **canali ionici**.
- Le **forze motrici** includono **gradienti di concentrazione**, **gradienti di potenziale elettrico** e **accoppiamento a reazioni chimiche esergoniche** (ad es. idrolisi dell'ATP, o trasporto di una sostanza a favore di gradiente)

La **diffusione** di una sostanza **attraverso una membrana** richiede 3 passi principali:

- Il soluto deve lasciare l'ambiente acquoso da una parte ed entrare nella membrana;
- Il soluto deve attraversare la membrana;
- Il soluto deve lasciare la membrana ed entrare in un nuovo ambiente dall'altra parte.

Il trasporto avviene finchè non viene raggiunta una **concentrazione di equilibrio**.

## Diffusione (1)

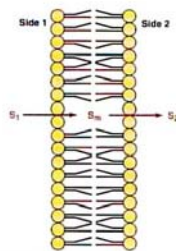
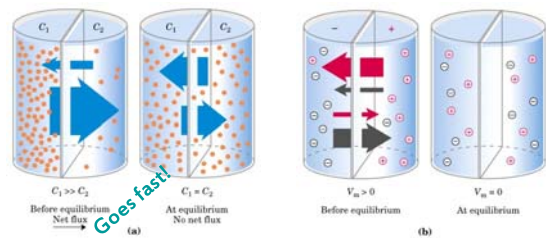


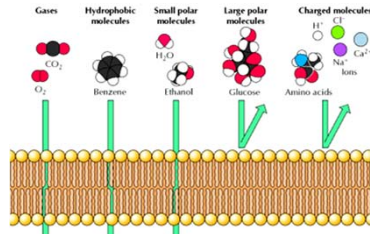
FIGURE 5.28 Diffusion of a solute molecule through a membrane.  $S_1$  and  $S_2$  are solutes on each side of the membrane, and  $S_m$  is a solute in the membrane.

## Principi della Diffusione Semplice



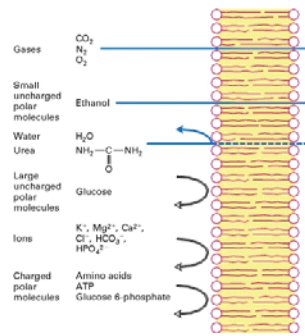
- Con una membrana ad esso permeabile, un **soluto non carico** reggerà una concentrazione di equilibrio.
- L'equilibrio per un **soluto carico** dipenderà sia dal **gradiente di concentrazione** che **elettrico** (denominato "potenziale elettrochimico")

### Permeabilità dei doppi strati fosfolipidici



- I **gas**, le **molecole idrofobiche** e le **piccole molecole polari non cariche** possono diffondere attraverso i doppi strati fosfolipidici.
- Le **molecole di maggiori dimensioni**, le **molecole cariche** e gli **ioni** non possono.

### Un "bilayer" di fosfolipidi artificiale è permeabile alle piccole molecole idrofobiche e alle piccole molecole polari non cariche



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21626/figure/A4028/?report=objectonly>

### Fattori che controllano la diffusione attraverso i doppi strati lipidici

Fattore	Esempi		Rapporto di permeabilità*
	Più permeabile	Meno permeabile	
1. Dimensione: doppio strato più permeabile alle molecole più piccole	H <sub>2</sub> O (Acqua)	H <sub>2</sub> N-CO-NH <sub>2</sub> (urea)	10 <sup>2</sup> :1
2. Polarità: doppio strato più permeabile alle molecole apolari	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH (propanolo)	HO-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub> -OH (glicerolo)	10 <sup>3</sup> :1
3. Ionico: doppio strato altamente impermeabile agli ioni	O <sub>2</sub> (ossigeno)	OH <sup>-</sup> (ione ossidril)	10 <sup>8</sup> :1

\* Rapporto della velocità di diffusione tra il soluto più permeabile e quello meno permeabile

### Diffusione (2)

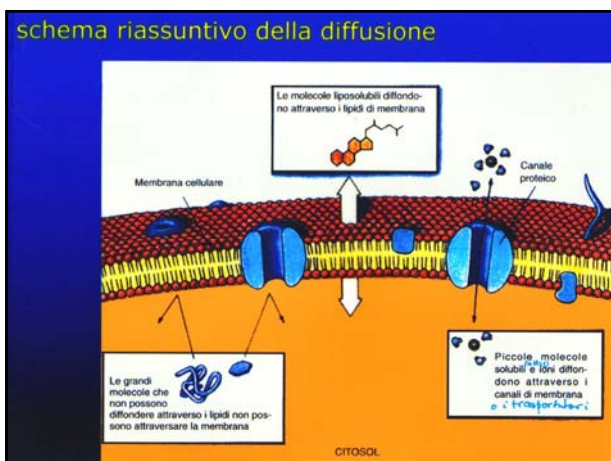
- La diffusione di **gas** quali l'O<sub>2</sub>, il N<sub>2</sub>, il CO<sub>2</sub> e il NO ha luogo rapidamente e dipende totalmente dal gradiente di concentrazione.
- L'**acqua**, che ha **dimensioni molto piccole**, diffonde rapidamente attraverso le membrane: il suo movimento avviene attraverso **spazi vuoti nell'ambiente idrofobico**, creati dal movimento casuale delle catene aciliche degli acidi grassi.
- Perché abbia luogo la diffusione di un **soluto con forti interazioni con l'acqua**, lo strato acquoso attorno al soluto **deve essere strappato prima che esso penetri nell'ambiente lipidico** per venire rapidamente riaggiunto quando esce dalla membrana.

Permeabilità

## SOSTANZE LIPOSOLUBILI

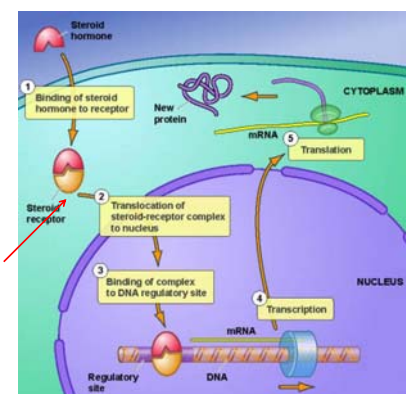
### Diffusione (3)

- ⚡ La distribuzione delle **sostanze idrofobiche** fra la fase acquosa e la membrana lipidica dipenderà dal **grado di solubilità della sostanza nei lipidi**: i materiali molto solubili nei lipidi si sciolgono nella membrana.
- ⚡ La velocità di diffusione di una sostanza **lipofila** è direttamente proporzionale alla sua solubilità nei lipidi e del coefficiente di diffusione nei lipidi.
- ⚡ Questo è funzione della dimensione e della forma della sostanza:
  - Le molecole lipofile non cariche (es. **acidi grassi e steroidi**) diffondono relativamente rapidamente
  - **Le sostanze solubili in acqua (es. zuccheri) diffondono molto lentamente.**



### Ormoni steroidei:

- ⚡ Liposolubili
- ⚡ Diffondono attraverso il doppio strato lipidico
- ⚡ Recettore nel citoplasma



[http://www.rise.duke.edu/phr150/Performance/Images/steroid\\_response.jpg](http://www.rise.duke.edu/phr150/Performance/Images/steroid_response.jpg)

### Confronto tra le concentrazioni ioniche all'interno e all'esterno di una tipica cellula di Mammifero

Componente	Concentrazione intracellulare (mM)	Concentrazione extracellulare (mM)
Cationi		
Na <sup>+</sup>	5-15	145
K <sup>+</sup>	140	5
Mg <sup>2+</sup>	0,5	1-2
Ca <sup>2+</sup>	10 <sup>-4</sup>	1-2
H <sup>+</sup>	7x10 <sup>-8</sup> (10 <sup>-7,2</sup> M o pH 7,2)	4x10 <sup>-8</sup> (10 <sup>-7,4</sup> M o pH 7,4)
Anioni*		
Cl <sup>-</sup>	5-15	110

\*La cellula deve contenere quantità uguali di cariche + e - (cioè, deve essere elettricamente neutra). Quindi, oltre a Cl<sup>-</sup>, la cellula contiene molti altri anioni non elencati in questa Tabella; in effetti, la maggior parte dei costituenti cellulari è carica negativamente (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, proteine, acidi nucleici, metaboliti che trasportano gruppi fosfati e carbossili, ecc.). Le concentrazioni di Ca<sup>2+</sup> e di Mg<sup>2+</sup> qui riportate si riferiscono agli ioni liberi. Nelle cellule c'è un totale di Mg<sup>2+</sup> di 20 mM e di Ca<sup>2+</sup> di 1-2 mM, ma quasi tutto legato a proteine e ad altre sostanze, e nel caso del Ca<sup>2+</sup>, immagazzinato in vari organelli.

Trasporti: Acqua

## OSMOSI

### Acqua, osmosi, cellule (1)

- La **membrana plasmatica** è permeabile all'acqua: quando la concentrazione totale di soluti da un lato è alta e dall'altro è bassa, l'acqua tende a passare per pareggiarla.
- Il movimento dell'acqua da una zona in cui un soluto è poco concentrato (ossia, la concentrazione di acqua è alta) verso una zona in cui è molto concentrato (concentrazione bassa di acqua) viene chiamato **osmosi**.
- In assenza di una pressione contrastante, l'acqua entra nella cellula per osmosi e la fa gonfiare.
- Questo effetto è un grave problema nelle cellule animali, prive di parete esterna rigida con funzione di contenimento, ed esse generalmente si gonfiano fino a scoppiare se immerse in acqua pura.

Adattato da: L'Esle di biosenzialogia Molecolare della cellula, Alberts et al., Zanichelli

### Acqua, osmosi, cellule (2)

- Nei tessuti di un animale le cellule sono immerse in un fluido ricco di soluti, specialmente Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>, che bilancia la concentrazione dei soluti organici e inorganici confinati all'interno della cellula, evitando la catastrofe osmotica.
- Tuttavia, questo equilibrio rischia sempre di essere alterato, a causa di tutti i soluti che continuamente penetrano nella cellula seguendo ciascuno il proprio gradiente elettrochimico.
- La cellula deve compiere un lavoro costante per estromettere i soluti indesiderati e mantenere così l'equilibrio osmotico.
- Questa funzione viene assolta principalmente dalla pompa Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasi che pompa fuori il sodio filtrato verso l'interno e, nello stesso tempo, contribuisce a mantenere un potenziale di membrana che impedisce l'ingresso del Cl<sup>-</sup>, che ha carica negativa.

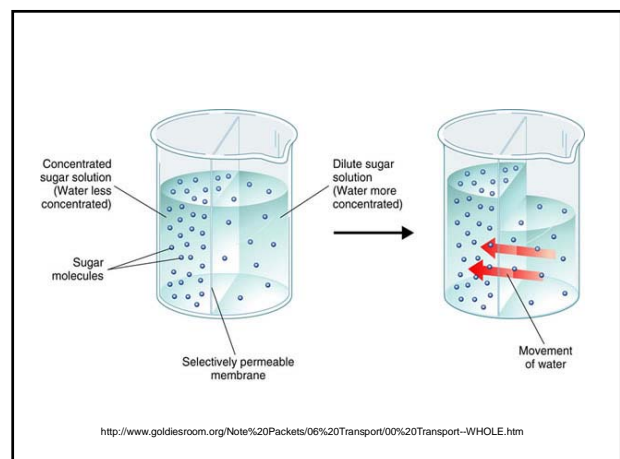
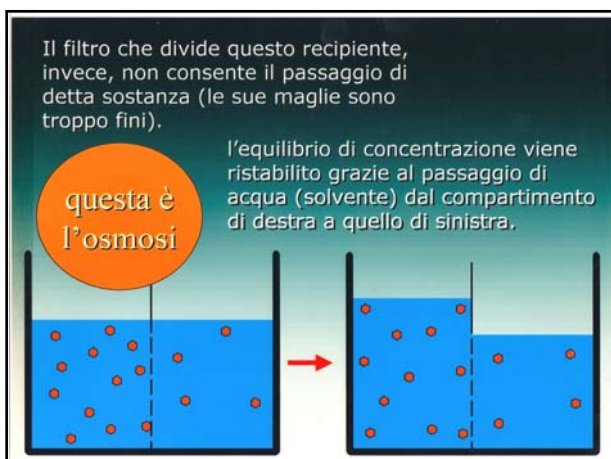
Adattato da: L'Esle di biosenzialogia Molecolare della cellula, Alberts et al., Zanichelli

## Osmosi

- ✦ **Diffusione delle molecole d'acqua** (solvente) **attraverso una membrana.**
- ✦ Si verifica attraverso una membrana **permeabile** soltanto **all'acqua** ma **non** ai soluti.
- ✦ Per osmosi, **l'acqua attraversa una membrana dal compartimento dove i soluti sono più diluiti a quello dove i soluti sono più concentrati**, per equilibrare la concentrazione di soluti ai due lati.

## Osmosi e cellule

- ✦ Oltre ai soluti, anche il solvente della materia vivente, l'acqua, diffonde da un lato all'altro della membrana plasmatica.
- ✦ L'acqua è spinta in un senso o nell'altro dall'eventuale presenza di **pressione osmotica**, creata dalla **differenza di concentrazione di soluti che non attraversano la membrana**
- ✦ Questo effetto ha risvolti importanti, per esempio, in seguito a rapide variazioni di concentrazione del plasma sanguigno.



RED BLOOD CELL

crenated normal swollen lysed

ion concentration in extracellular space

HYPERTONIC ISOTONIC HYPOTONIC VERY HYPOTONIC

**Risposta di un globulo rosso umano ai cambiamenti di osmolarità del fluido extracellulare.** La cellula si **rigonfia** oppure **raggrinzisce** a seconda che **l'acqua entri** oppure **esca** dalla cellula lungo il suo gradiente di concentrazione.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26896/figure/A2019/?report=objectonly>

### Effetti della pressione osmotica

Cells placed in distilled water

Cells placed in concentrated salt solution

Cells swell and burst

Cells shrink and shrivel

<http://home.comcast.net/~mjmayhew42/Biology%20notes/transport%20notes.htm>

**Le cellule vegetali hanno una parete cellulare che permette ad esse di mantenere una pressione di turgore:** la pressione che esiste all'interno della cellula quando la cellula si rigonfia.

Cell wall Nucleus Cytoplasm Plasma membrane Vacuole

Plant cell placed in distilled water

Plant cell placed in concentrated salt solution

Cell stiffens but generally retains shape

Cell body shrinks and pulls away from cell wall

<http://home.comcast.net/~mjmayhew42/Biology%20notes/transport%20notes.htm>

(a) Plant cell just after cell division

(b) Rigid wall → Auxin → Activation of  $H^+$  export, lowering of wall pH → Activation of expansion → Disruption of hydrogen bonding between cellulose microfibrils → Loosened wall → Cell elongation

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21709/figure/A6598/?report=objectonly>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26844/figure/A2371/?report=objectonly>

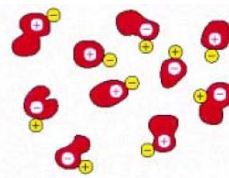


### EQUILIBRIO IDRICO INTRACELLULARE: il problema e come viene risolto

#### 1. Origini dell'osmolarità intracellulare

- Le **macromolecole** di per sè contribuiscono molto poco all'osmolarità dell'interno della cellula dato che contano solo come una singola molecola e ve ne sono relativamente poche riguardo al numero di molecole di piccole dimensioni.
- Tuttavia, la maggior parte delle **macromolecole biologiche** hanno un **gran numero di cariche elettriche**, e possono **attrarre** molti **ioni** inorganici di **carica opposta**.
- A causa dell'alto numero, questi **contro-ioni** danno un contributo importante all'osmolarità **intracellulare**.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.box.2020>

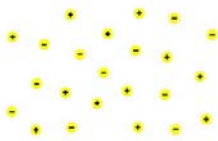


### EQUILIBRIO IDRICO INTRACELLULARE: il problema e come viene risolto

#### 1. Origini dell'osmolarità intracellulare (segue)

- Come risultato del trasporto attivo e dei processi metabolici, la cellula contiene un'elevata concentrazione di **piccole molecole organiche**, quali ad esempio zuccheri, aminoacidi e nucleotidi, ai quali la membrana plasmatica è **impermeabile**.
- Dato che la maggior parte di questi metaboliti ha una carica elettrica, anche essi attraggono contro-ioni.
- Sia i piccoli metaboliti che i loro controioni danno un ulteriore contributo importante all'osmolarità **intracellulare**.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.box.2020>



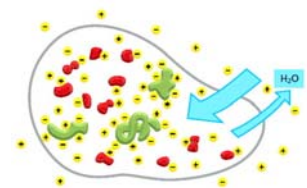
### EQUILIBRIO IDRICO INTRACELLULARE: il problema e come viene risolto

#### 1. Origini dell'osmolarità extracellulare

- L'**osmolarità del fluido extracellulare** è di solito dovuta soprattutto a **piccoli ioni inorganici**. Questi si infiltrano lentamente attraverso la membrana plasmatica verso la cellula.
- Se non venissero pompati all'esterno, e se non vi fossero altre molecole all'interno che interagiscono con essi, in modo da influenzare la loro distribuzione, essi alla fine si verrebbero a trovare in una situazione di equilibrio, con una concentrazione all'interno uguale a quella all'esterno.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.box.2020>

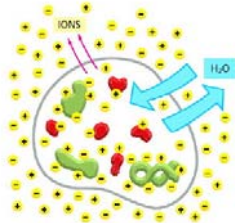
## 2. Il problema



- Una cellula che non faccia niente per controllare la sua osmolarità avrà una **concentrazione di soluti maggiore all'interno rispetto all'esterno**.
- Come risultato, **l'acqua avrà una concentrazione superiore all'esterno rispetto all'interno**.
- Questa **differenza di concentrazione di acqua attraverso la membrana plasmatica** farà che l'acqua si muova continuamente verso la cellula per **osmosi**, provocando la sua rottura.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.box.2020>

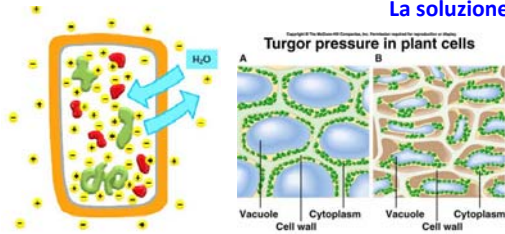
### La soluzione (1)



- Le **cellule animali** e i **batteri** controllano la loro osmolarità intracellulare mediante **pompaggio attivo di ioni inorganici**, quali il  $\text{Na}^+$ .
- In questo modo **il loro citoplasma conterrà una concentrazione totale di ioni inorganici minore rispetto al fluido extracellulare, compensando così l'eccesso di soluti organici.**

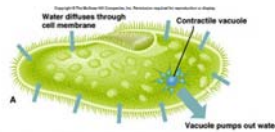
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.box.2020>

### La soluzione (2)



- Le **cellule delle piante** sono impediti di rigonfiarsi dalla loro **parete cellulare rigida** e perciò possono tollerare una differenza osmotica attraverso le loro membrane plasmatiche
- Si viene a formare una **pressione interna di turgore** che, all'equilibrio, forza a uscire la stessa quantità di acqua che entra.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.box.2020>  
[https://classconnection.s3.amazonaws.com/959/flashcards/1239959/jpg/turgor\\_pressure\\_in\\_plants133336975072.jpg](https://classconnection.s3.amazonaws.com/959/flashcards/1239959/jpg/turgor_pressure_in_plants133336975072.jpg)



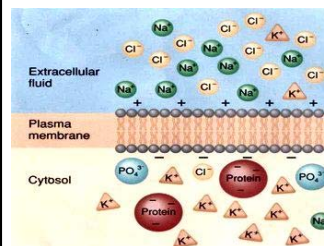
### La soluzione (3)



- Molti **protozoi** evitano il rigonfiamento dovuto all'entrata di acqua, nonostante una differenza osmotica attraverso la membrana plasmatica, estrudendo periodicamente l'acqua mediante speciali **vacuoli contrattili**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mboc4.box.2020>  
<http://9f1780.medialib.glogster.com/media/58c2037e0d3f91d06071841be855e8111c2681b7b15e4b7a586145036e1230/contractile-vacuole.jpg>

### Gradiente elettrochimico (a)



Un **gradiente elettrochimico** riflette le proporzioni relative o le differenze fra la combinazione di **concentrazione** degli ioni sciolti ("elettroliti") e l'intensità di qualsiasi differenza di **carica elettrica netta** quando si paragona l'effetto delle soluzioni di soluto in due compartimenti fluidi sui lati opposti di una membrana semipermeabile quale la membrana cellulare.

<http://apbrwww5.wpsu.edu/thompsonj/Anatomy%20&%20Physiology/2010/2010%20Exam%20Reviews/Exam%201%20Review/CH03%20Membrane%20Transport.htm>



### Gradiente elettrochimico (b)

Didascalia Figura precedente:

- Nella figura come esempio ci sono 10 cationi (8 Na<sup>+</sup> e 2 K<sup>+</sup>) e 10 anioni (10 Cl<sup>-</sup>) nel **fluido extracellulare**.
- Nel citosol (**fluido intracellulare**) ci sono 10 cationi (1 Na<sup>+</sup> e 9 K<sup>+</sup>) e 5 anioni (1 Cl<sup>-</sup>, 2 PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, e 2 proteine<sup>3-</sup>). Tuttavia, dato che gli ioni fosfato e le proteine hanno carica -3, ci sono più cariche negative all'interno della cellula (-13) che all'esterno della cellula (-10).
- Pertanto, **vi è un gradiente di carica oltre che ad una serie di gradienti di concentrazione** per Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, e proteine<sup>3-</sup>. Questa combinazione di distribuzione disuguale di cariche elettriche e disuguale concentrazione di ioni forma il gradiente elettrochimico. Il gradiente esercita la sua forza maggiore sul sodio che viene trascinato al citosol lungo sia la differenza di carica che gradiente di concentrazione.

<http://apbrwww5.apsu.edu/thompsonj/Anatomy%20&%20Physiology/2010/2010%20Exam%20Reviews/Exam%201%20Review/Ch03%20Membrane%20Transport.htm>

Figure 11-4b Molecular Biology of the Cell 5/e © Garland Science 2008

- Gradiente elettrochimico:** Influenza combinata di una **differenza nella concentrazione** di un ione ai due lati di una membrana e la **differenza di carica elettrica** attraverso la membrana ("potenziale di membrana").
- Produce una **forza motrice** che **provoca il movimento dell'ione attraverso la membrana** (se vi sono proteine idonee).

Cell membrane

Extracellular Intracellular

Charge Separation + Across Membrane

Ion Concentration Gradients

Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> Cl<sup>-</sup>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Membrane\\_potential](http://en.wikipedia.org/wiki/Membrane_potential)

Seminario (verrà trattato Fisiologia)

### Forza motrice elettrica (1)

- Gli ioni, gli atomi o le molecole con carica elettrica possono essere influenzati da una **forza motrice elettrica**. Questa forza attraverso la membrana cellulare viene espressa come **potenziale di membrana**. Questo potenziale deriva dalla **distribuzione disuguale di cariche attraverso la membrana**.
- Se ad esempio gli ioni che contengono una carica positiva (cationi) bilanciano gli ioni con carica negativa (anioni) attraverso la membrana, il potenziale di membrana sarà zero.
- Questo **non** è il caso di una cellula vivente. Se consideriamo la membrana plasmatica, vi sono di solito **più anioni dal versante intracellulare che nel versante extracellulare**. Le cariche in eccesso su ciascuno dei lati della membrana sono attratte verso la membrana separatoria dato che gli anioni sono attratti dai cationi e viceversa.

Intracellular fluid Extracellular fluid

Plasma membrane

[http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter\\_4\\_Fall%202011.htm](http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter_4_Fall%202011.htm)

**Seminario** (verrà trattato Fisiologia)

### Forza motrice elettrica (2)

Il potenziale della membrana plasmatica è un riflesso della separazione di cariche attraverso la membrana. La grandezza del potenziale di membrana viene misurata in mV (un millesimo di un Volt) ed è proporzionale al numero di cariche opposte separate dalla membrana. Per convenzione, il segnale del potenziale di membrane si riferisce alla carica netta di ioni all'interno della cellula paragonata a quella fuori dalla cellula. In una cellula a riposo vi sono più anioni all'interno della cellula rispetto all'esterno della cellula. Perciò, il potenziale è negativo. Per la maggior parte delle cellule il potenziale di membrane è circa -70mV.

[http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter\\_4\\_Fall%202011.htm](http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter_4_Fall%202011.htm)

**Seminario** (verrà trattato Fisiologia)

### Forza motrice elettrica (3)

La **direzione** della forza motrice elettrica induce l'ione a muoversi verso una regione dove esiste una carica opposta. La regola semplice è che cariche dello stesso segno si respingono e cariche opposte si attraggono. Quindi, in una **cellula a riposo** i cationici sono attratti verso l'interno della cellula e gli anioni sono attratti verso l'esterno della cellula. L'**intensità** della forza elettrica dipende dalla dimensione del potenziale di membrane e dalla **carica dell'ione**. Quanto maggiore è il potenziale di membrane o la carica dell'ione tanto maggiore sarà la forza motrice.

[http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter\\_4\\_Fall%202011.htm](http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter_4_Fall%202011.htm)

**Seminario** (verrà trattato Fisiologia)

### Forza motrice elettrica (4)

**Forza motrice elettrochimica**

La forza complessiva che agisce sugli ioni attraverso una membrana è una combinazione delle forze chimiche ed elettriche e viene descritta come forza motrice elettrochimica. La direzione netta di questa forza è uguale alla somma di entrambe le forze.

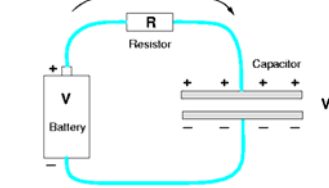
[http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter\\_4\\_Fall%202011.htm](http://droualb.faculty.mjc.edu/Course%20Materials/Physiology%20101/Chapter%20Notes/Fall%202011/chapter_4_Fall%202011.htm)

### LA CELLULA FUNZIONA COME UN CONDENSATORE ELETTRICO ("capacitor") (1)

- Il doppio strato lipidico è un **isolante** quasi perfetto.
- Esso può **separare cariche elettriche fra l'ambiente interno e l'ambiente esterno**: la cellula si comporta come un **condensatore elettrico**.
- CONDENSATORE** – dispositivo costituito da una **sottile lamina di materiale non conduttore** (isolante, "dielettrico"), che corrisponde alla zona interna idrofobica, **circondata da entrambi i lati da materiale conduttore e l'elettricità** (le teste polari del doppio strato e gli ioni nel mezzo acquoso circostante) in grado di **immagazzinare cariche positive su un lato e un numero equivalente di cariche negative sull'altro**. Come tutti i condensatori viene considerato un dispositivo per immagazzinare energia elettrica.

### Capacitors [CONDENSATORI ELETTRICI]

I **condensatori** ("capacitors") sono dispositivi utilizzati per controllare il flusso di cariche elettriche in un circuito. Il nome deriva dalla loro **capacità di immagazzinare cariche**, un po' come una piccola batteria. I condensatori consistono in **due superficie conduttrici separate da una isolante** con un filo elettrico collegato ad ogni superficie. E' possibile immaginare un condensatore come due ampie piastre metalliche separate da aria, nonostante, in realtà, esse di solito consistono in foglio o film metallico sottile separato da plastica o da un altro tipo di isolante solido, e arrotolato in una **configurazione compatta**.



Un condensatore semplice collegato ad una batteria attraverso una resistenza.

[http://www.clear.rice.edu/elec201/Book/basic\\_elec.html](http://www.clear.rice.edu/elec201/Book/basic_elec.html)

### LA CELLULA FUNZIONA COME UN CONDENSATORE ELETTRICO ("capacitor") (2)

- Le proprietà capacitive della membrana plasmatica creano una differenza detta "**potenziale di membrana**": l'interno ha un numero maggiore di cariche negative rispetto all'esterno. [**«inside negative»**]
- La **membrana plasmatica è polarizzata**: ha ioni e cariche differenti ai due lati.
- Le cellule eccitabili, come i neuroni, possono scaricarsi perchè hanno "buchi" attraverso i quali gli ioni possono muoversi: i **canali ionici** spesso "gated" (a controllo di ligando, potenziale, stress meccanico).
- I gradienti ionici ed il potenziale elettrico forniscono l'energia per molti processi biologici.**

### LA CELLULA FUNZIONA COME UN CONDENSATORE ELETTRICO ("capacitor") (3)

- L'**apertura e la chiusura dei canali per Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup>** sono eventi essenziali per la conduzione di un impulso elettrico (**potenziale d'azione**) lungo l'assone di una cellula nervosa.
- In molte cellule animali, **il gradiente di concentrazione del Na<sup>+</sup> ed il potenziale elettrico della membrana forniscono l'energia per l'ingresso nella cellula di aminoacidi e di altre molecole** (ad es. glucosio) contro gradiente di concentrazione: questo trasporto è catalizzato da proteine di simporto e di antiporto che operano in accoppiamento con gli ioni.

### LA CELLULA FUNZIONA COME UN CONDENSATORE ELETTRICO ("capacitor") (4)

- Nella maggior parte delle cellule **un aumento di Ca<sup>2+</sup>** rappresenta un importante **segnale di regolazione**:
  - può **avviare la contrazione** nelle cellule muscolari
  - oppure **innescare la secrezione** (esocitosi regolata) ad esempio degli enzimi digestivi nelle cellule esocrine del pancreas.

### Proteine di trasporto della membrana (1)

- ✚ Una struttura **transmembrana multipasso** fornisce una **via continua** che impedisce ai soluti idrofili di interagire con la regione interna ("core") del doppio strato lipidico.
  - La elica  $\alpha$  è il più comune dominio transmembrana
  - Le eliche  $\alpha$  possono essere paragonate a cilindri allineati uno vicino all'altro per formare un tunnel attraverso la membrana. I cilindri sono spesso **anfipatici**. Perché?
- ✚ La membrana mostra **selettività** per un particolare soluto in base alla sua dimensione, carica, e composizione chimica,
  - Gli impulsi nervosi derivano da differenze di concentrazione in  $K^+$ ,  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$  ai due lati della membrana.

### Proteine di trasporto della membrana (2)

- ✚ Esistono due classi di proteine di trasporto sulle membrane:
  - **Trasportatori ("carriers")**
    - si legano a molecole specifiche
    - subiscono alterazioni conformazionali per trasportare la molecola
  - **Canali ionici**
    - Formano aperture piene di acqua attraverso la membrana
    - possono esibire specificità
    - non è necessaria alcuna modificazione strutturale per muovere la molecola attraverso il doppio strato (tuttavia, possono essere necessarie modificazioni strutturali per aprire il canale (ad es. canali del  $K^+$  a controllo di voltaggio)

### Energetica del trasporto (1)

- ✚ **Gradiente di concentrazione** - influisce sia sulle molecole cariche che non cariche.
  - Il movimento da una zona ad elevata concentrazione ad una a bassa concentrazione ha una variazione di energia libera negativa
  - Se la membrana blocca il movimento lungo un gradiente di concentrazione si ha **un'energia potenziale**.

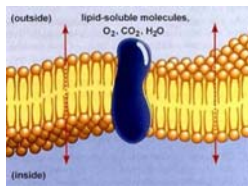
### Energetica del trasporto (2)

- ✚ **Potenziale di membrana** - influenza soltanto le molecole cariche
  - Distribuzione disuguale di cariche ad ogni lato della membrana
    - Si ha una differenza di potenziale elettrico
- ✚ **Gradiente elettrochimico**
  - **Combinazione del gradiente di concentrazione e del potenziale di membrana**
  - Un gradiente elettrochimico di un ione è un gradiente di concentrazione e di carica

### Tipi di trasporto (1)

✚ **Diffusione semplice:** passaggio attraverso il doppio strato non mediato da proteine

■ ad es.  $O_2$ ,  $N_2$ ,  $CO_2$ ,  $H_2O$



<http://home.comcast.net/~mjmayhew42/Biology%20notes/transport%20notes.htm>

### Tipi di trasporto Trasporto passivo (1)

✚ **Trasporto passivo:** I soluti a cui la membrana è impermeabile vengono trasportati mediante una **proteina canale** o una **proteina trasportatrice** ("carrier")

- Se la molecola non è carica, il movimento avviene «in giù», lungo un gradiente di concentrazione
- Se la molecola è carica, il movimento ha luogo lungo il gradiente elettrochimico.
- Non è necessaria idrolisi d'ATP né altra sorgente di energia.

### Trasporto passivo (2)

✚ Il trasporto mediante una proteina **canale** è sempre **passivo**:

- Dato che **la proteina che forma un canale ionico non si lega al soluto**, non vi è modo di accoppiare un'alterazione dipendente da energia nella proteina al movimento di un soluto contro un gradiente elettrochimico.

✚ Il trasporto mediato da **alcune proteine trasportatrici** («carrier») è **passivo**:

- es. proteina che trasporta il glucosio dall'esterno verso la maggior parte delle cellule e, nell'epitelio intestinale o del rene, dall'interno delle cellule verso l'esterno.

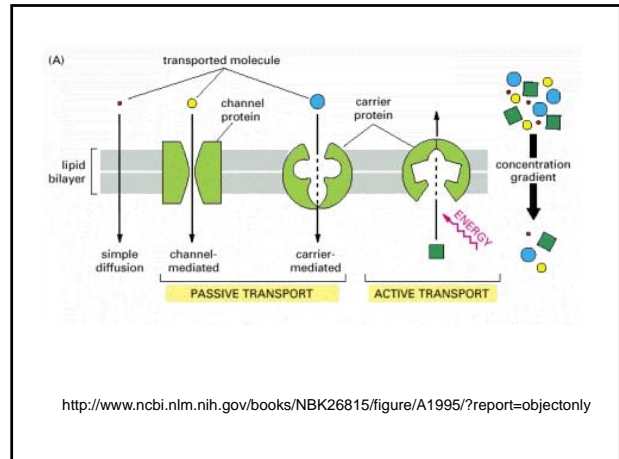
### Tipi di trasporto Trasporto attivo (1)

✚ Soluti ai quali le membrane sono impermeabili vengono trasportati **contro un gradiente di concentrazione o elettrochimico**.

✚ Coinvolge sempre una **proteina «carrier»**.

### Trasporto attivo (2)

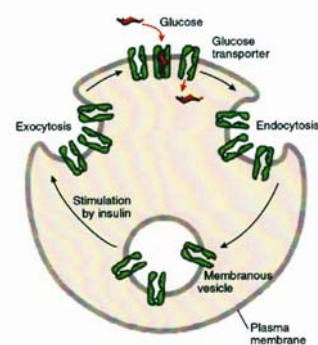
- ✦ Le alterazioni conformazionali coinvolte nel trasporto sono accoppiate ad una sorgente di energia
  - Idrolisi dell'ATP (ad es.  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase)
  - Il trasporto viene accoppiato al trasporto di un'altra molecola che si muove lungo il suo gradiente di concentrazione (ad es. simporto del glucosio, guidato/trascinato, "a controllo di" ("driven") dal  $\text{Na}^+$ .
    - Questo è considerato trasporto attivo in quanto il glucosio si muove contro il suo gradiente di concentrazione.
- ✦ Alterazione della conformazione di una proteina mediata dalla luce (ad es. pompa protonica guidata dalla luce della batteriorodopsina).



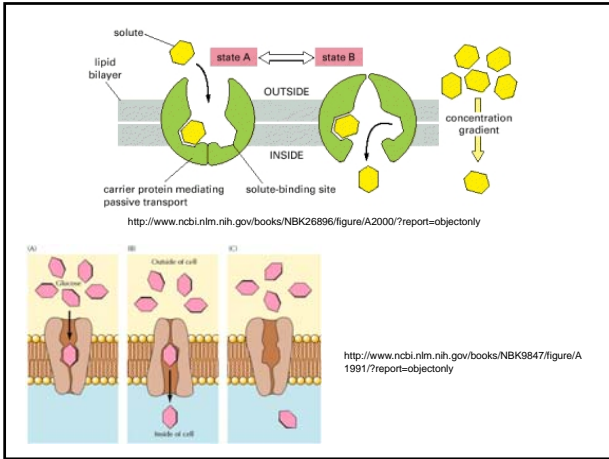
Trasporto passivo

### TRASPORTO MEDIATO DA TRASPORTATORI («CARRIERS»)

Regolazione della captazione del glucosio nelle cellule muscolari e adipose mediata dall'insulina



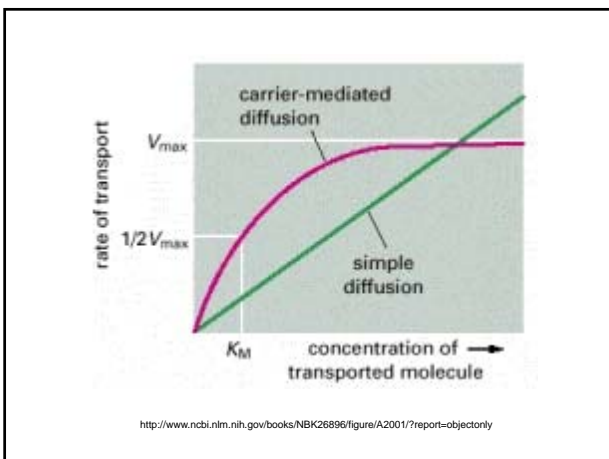
- ✦ I trasportatori per il glucosio sono immagazzinati in vescicole citoplasmatiche che si formano per gemmazione della membrana plasmatica (endocitosi).
- ✦ Quando il livello di insulina aumenta le vescicole citoplasmatiche sono traslocate fino alla periferia cellulare.
- ✦ Le vescicole si fondono con la MP (esocitosi) consegnando i trasportatori alla superficie cellulare dove possono catturare il glucosio.



### Trasportatori del glucosio

<b>GLUCOSE TRANSPORTERS</b>		
	<b>LOCATION</b>	<b>GLUCOSE AFFINITY</b>
<b>GLUT 1</b>	Erythrocytes other tissues	High ( $\approx 1$ mmol/L)
<b>GLUT 2</b>	Liver, pancreatic B cells	Lowest ( $\approx 15$ mmol/L)
<b>GLUT 3</b>	Brain, other tissues	High ( $\approx 1$ mmol/L)
<b>GLUT 4</b>	Muscles, adipose tissue	Low ( $\approx 5$ mmol/L)
	translocation $\uparrow$ by insulin	GLUT 5 Small intestine Medium

<http://howmed.net/wp-content/uploads/2011/05/glucose-transporters.bmp>

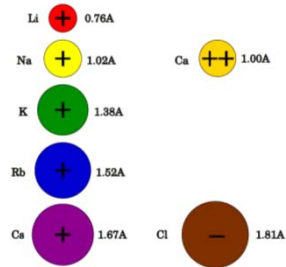


Trasporto passivo

## CANALI IONICI

### Funzioni specializzate dei canali ionici

- Mediano la generazione, conduzione e trasmissione di segnali elettrici nel sistema nervoso
- Controllano il rilascio di neurotrasmettitori e di ormoni
- Iniziano la contrazione muscolare
- Trasferiscono piccole molecole fra cellule (giunzioni "gap")
- Mediano il trasporto di fluidi nelle cellule secretorie
- Controllano la motilità delle cellule in crescita e delle cellule migranti
- Conferiscono proprietà di **permeabilità selettiva** importanti per i vari organelli intracellulari

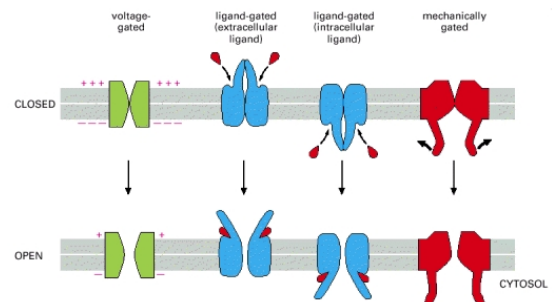
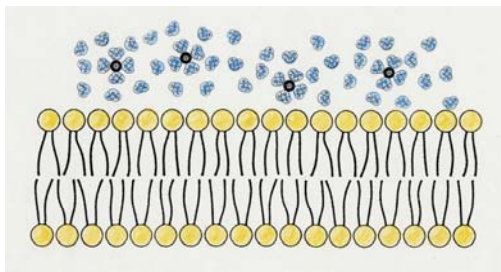


❖ Nonostante le piccole differenze nei loro raggi atomici, gli ioni raramente passano attraverso il canale "sbagliato".

❖ Ad esempio, il sodio raramente passa attraverso un canale del potassio.

[http://en.wikipedia.org/wiki/Membrane\\_potential](http://en.wikipedia.org/wiki/Membrane_potential)

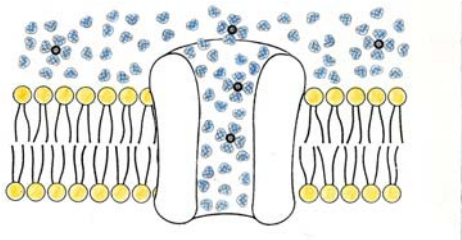
### Gli ioni non possono diffondere attraverso la barriera idrofobica del doppio strato lipidico



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26910/figure/A2030/?report=objectonly>

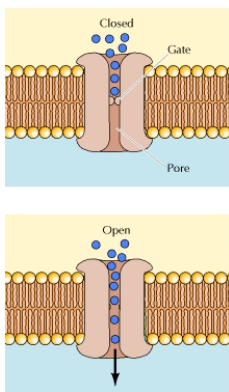


I canali ionici forniscono un microambiente polare per la diffusione degli ioni attraverso la membrana



Ion Channels are Selectively Permeable

Cation Permeable	Anion Permeable
Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
K <sup>+</sup>	
Ca <sup>++</sup>	
Na <sup>+</sup> , Ca <sup>++</sup> , K <sup>+</sup>	



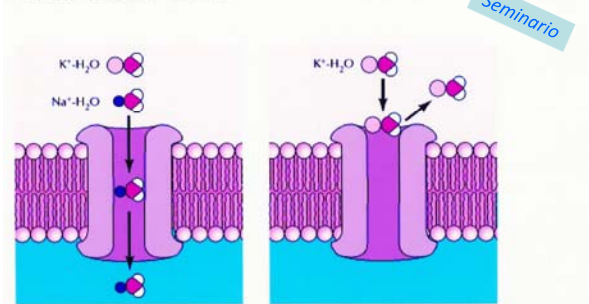
**Modelo di un canale ionico.**

Nella conformazione chiusa, il flusso di ioni è bloccato da un "gate" (cancello). L'apertura del "gate" permette il rapido flusso degli ioni attraverso il canale. Il canale contiene un sottile poro che restringe il passaggio ad ioni delle dimensioni e carica appropriate.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3847/figure/A1993/?report=objectonly>

*The Cell* → III. Cell Structure and Function → 12. The Cell Surface → Transport of Small Molecules

**Figure 12.24. Selettività ionica dei canali per il Na<sup>+</sup>.** Un poro molto stretto permette il passaggio di Na<sup>+</sup> legato ad una singola molecola di acqua ma interferisce con il passaggio di K<sup>+</sup> o di ioni di maggiori dimensioni



Seminario

**Selettività dei canali per il Na<sup>+</sup>**

Un sottile poro permette il passaggio di Na<sup>+</sup> legato ad una singola molecola di acqua ma interferisce con il passaggio di ioni di K<sup>+</sup> o di dimensioni maggiori.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9847/figure/A2000/?report=objectonly>

Seminario

**Selettività dei canali del K<sup>+</sup>**

I canali per il K<sup>+</sup> contengono **uno stretto filtro di selettività rivestito da atomi di ossigeno di gruppi carbonilici (C=O)**. Il poro ha le **dimensioni appena sufficienti per permettere il passaggio di K<sup>+</sup> disidratati** da cui tutte le molecole di acqua associate sono state strappate come risultato delle interazioni tra i K<sup>+</sup> e gli ossigeni dei gruppi carbonilici. Il Na<sup>+</sup> è troppo piccolo per interagire con gli ossigeni dei gruppi carbonilici del filtro di selettività, e perciò rimane legato all'acqua in un complesso che è troppo voluminoso per passare attraverso il poro del canale.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9847/figure/A2001/?report=objectonly>

**I canali sono fatti da subunità**

Seminario

Seminario

**La struttura del canale per il K<sup>+</sup> ha diversi adattamenti funzionali**

(1) Plenty of water  
(2) Helix dipoles  
(3) Customized oxygen cages  
(4) Multiple ion occupancy

**Seminario**

**La chiusura dei canali ("gating") può coinvolgere alterazioni conformazionali lungo le pareti dei canali**

Extracellular side

Cytoplasmic side

Open

Closed

**Seminario**

**La chiusura può coinvolgere un "tappo" al canale**

Extracellular side

Cytoplasmic side

Open

Closed

Hinged Lid

Ball and Chain

**Seminario**

**La chiusura può derivare da uno sbarramento fatto da particelle citoplasmatiche o extracellulari**

Extracellular side

Cytoplasmic side

Open

Closed

**Seminario**

**Ci sono cinque tipi di controllo di chiusura:**

**1. Legame con un ligando**

Extracellular side

Cytoplasmic side

Closed

Open

Bind ligand

Bind ligand

**Seminario**

### 2) Fosforilazione

Phosphorylate  
Dephosphorylate

G protein-coupled receptor  
Transmitter  
G protein  
Second-messenger cascade

**Seminario**

### 3) Controllo mediante differenza di voltaggio

### 4) Controllo mediante pressione

C Voltage-gated  
Change membrane potential

D Stretch or pressure-gated  
Stretch  
Cytoskeleton

**Seminario**

### 5) Controllo da temperatura

5) Temperature-gated

Current

Cold-Sensitive

Heat-Sensitive

Temperature (°C)

**Seminario**

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump  
K<sup>+</sup> channel  
Membrane potential: -60 mV

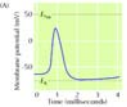
Outside: [Na<sup>+</sup>]<sub>o</sub> = 20 mM, [K<sup>+</sup>]<sub>o</sub> = 400 mM  
Inside: [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> = 40 mM, [K<sup>+</sup>]<sub>i</sub> = 400 mM

### Gradienti ionici e potenziale di membrana a riposo nell'assone gigante della seppia

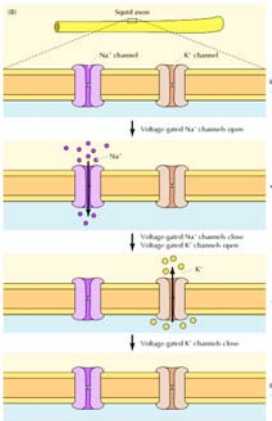
Sono illustrate solo le concentrazioni di Na<sup>+</sup> e di K<sup>+</sup>, dato che sono questi gli ioni che funzionano nella trasmissione degli impulsi nervosi. Il Na<sup>+</sup> viene pompato fuori dalla cellula mentre il K<sup>+</sup> viene pompato verso l'interno, e perciò la concentrazione di Na<sup>+</sup> è superiore fuori rispetto all'interno dell'assone, mentre la concentrazione di K<sup>+</sup> è superiore all'interno. La membrana a riposo è più. Il flusso di K<sup>+</sup> attraverso questi canali rappresenta il principale contributo al potenziale di membrana a riposo di -60 mV, che è quindi vicino al potenziale di equilibrio del K<sup>+</sup>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9847/figure/A1996/?report=objectonly>

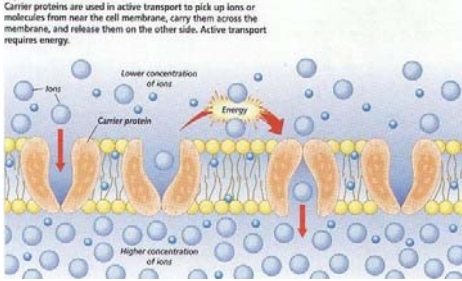
**Seminario**



**Potenziale di membrane e canali ionici durante un potenziale di azione**  
 (A) Alterazioni del potenziale di membrane in un punto nell'assone gigante della seppia in seguito ad uno stimolo.  $E_{Na}$  e  $E_K$  sono i potenziali all'equilibrio per il  $Na^+$  e il  $K^+$ , rispettivamente. (B) Il potenziale di membrane prima aumenta quando i canali per il  $Na^+$  a controllo di potenziale si aprono. Il potenziale di membrane in seguito cade sotto il valore a riposo quando i canali per il  $Na^+$  sono inattivati e a loro volta si aprono i canali per il  $K^+$  a controllo di potenziale. I canali per il  $K^+$  a controllo di potenziale sono allora inattivati, e il potenziale di membrane ritorna al valore a riposo.



Carrier proteins are used in active transport to pick up ions or molecules from near the cell membrane, carry them across the membrane, and release them on the other side. Active transport requires energy.



Trasporto attivo  
**POMPE: es.  $Na^+,K^+$ -ATPasi**

**Trasporto Attivo**  
 (Richiede energia ad es. sotto forma di ATP o cotrasporto di sostanze a favore di gradiente)

- ➡ E' in grado di **muovere** le particelle di **soluto contro un gradiente di concentrazione** (da bassa concentrazione ad alta concentrazione).
- ➡ Usa proteine trasportatrici ("Carrier"), dette **pompe proteiche**, inserite nella membrana plasmatica.
- ➡ Le proteine "carrier" sono **specifiche** per le molecole a cui permettono il passaggio.
- ➡ La proteina "carrier" **cambia conformazione** con un processo che richiede energia (ATP).

<http://home.comcast.net/~mjmayhew42/Biology%20notes/transport%20notes.htm>

**$Na^+-K^+$  ATPasi (1)**

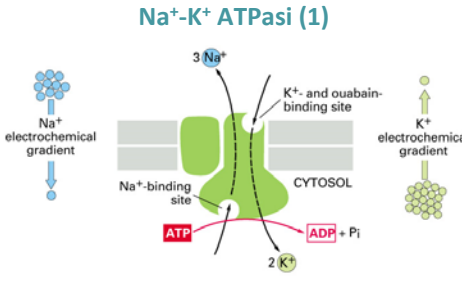
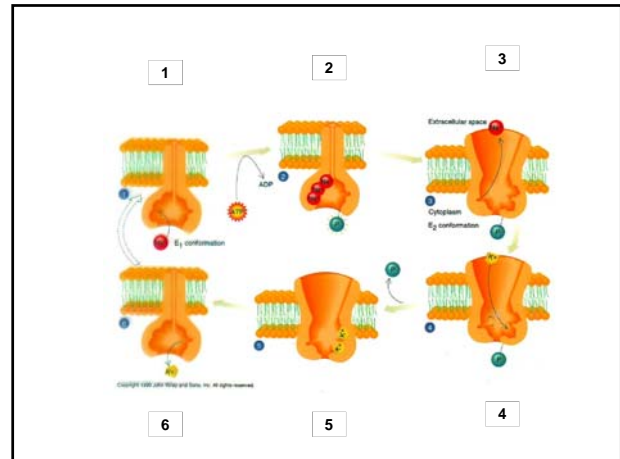


Figure 11-13. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

La  **$Na^+-K^+$  ATPasi**. Questa proteina "carrier" pompa attivamente il  $Na^+$  fuori e il  $K^+$  verso la cellula, **contro i loro gradienti elettrochimici**. **Per ogni molecola di ATP idrolizzata all'interno della cellula, sono pompate tre ioni  $Na^+$  verso l'esterno e due ioni  $K^+$  verso l'interno**. L'inibitore specifico della pompa, l'ouabaina e il  $K^+$  competono per lo stesso sito sul lato esterno della ATPasi.

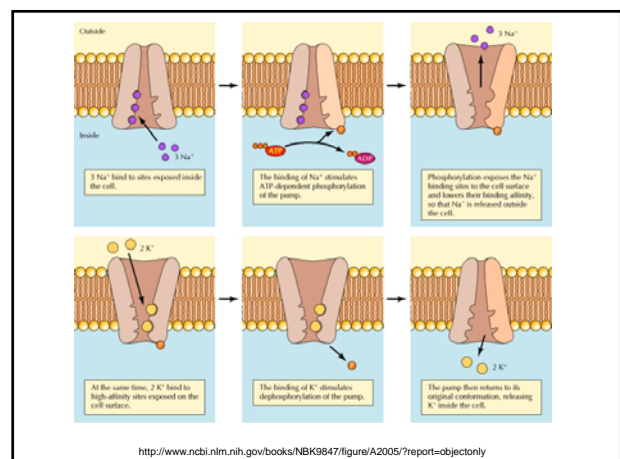
### RUOLI IMPORTANTI DELLA $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPasi

- ✚ Mantenere i gradienti di  $\text{Na}^+$  e di  $\text{K}^+$  necessari per la propagazione dei segnali elettrici nel nervo e nel muscolo
- ✚ Idem per il trasporto attivo di sostanze sfruttando il gradiente di  $\text{Na}^+$
- ✚ Mantenere l'*equilibrio osmotico* e il *volume cellulare*.

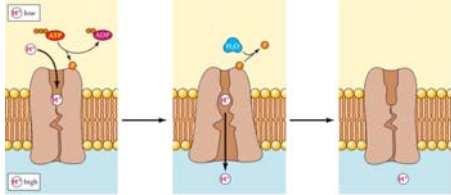


### Ciclo di trasporto della $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATPasi

1. Gli ioni sodio ( $\text{Na}^+$ ) si legano alla proteina all'interno della membrana.
2. L'ATP viene idrolizzato e il fosfato ( $\text{P}_i$ ) è trasferito alla proteina
3. La conformazione della proteina è alterata, permettendo agli ioni sodio di essere rilasciati nell'ambiente esterno.
4. A questo punto gli ioni potassio ( $\text{K}^+$ ) si legano alla proteina
5. Il gruppo fosfato viene rimosso
6. La proteina ritorna alla sua conformazione originaria, muovendo gli ioni potassio all'interno della cellula.

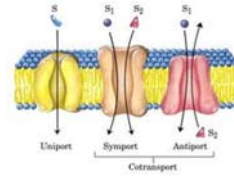


**Pompa protonica per acidificare un ambiente**



Esempio di trasporto attivo. L'energia derivat dall'idrolisi dell'ATP viene utilizzata per trasportare H<sup>+</sup> contro il gradiente elettrochimico (da una bassa concentrazione di H<sup>+</sup> ad un'elevata concentrazione). Il legame del H<sup>+</sup> è accompagnato dalla fosforilazione della proteina trasportatrice, che induce una modificazione conformazionale che a sua volta permette il trasporto di H<sup>+</sup> contro il gradiente elettrochimico. Il rilascio di H<sup>+</sup> e l'idrolisi del gruppo fosfato legato ripristinano la conformazione originaria del trasportatore.

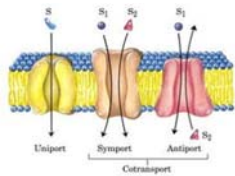
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9928/figure/A334/>



Trasporto attivo indiretto

**TRASPORTO ACCOPPIATO**

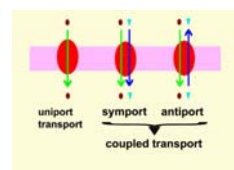
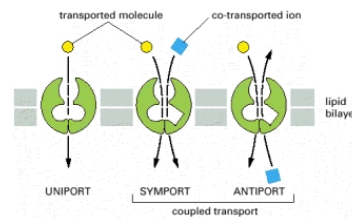
<http://www.tutorvista.com/biology/active-transport-cells>



Trasporto attivo indiretto

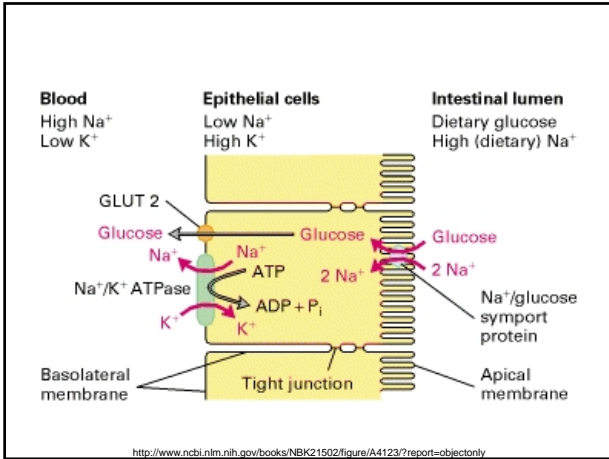
**TRASPORTO ACCOPPIATO**

<http://www.tutorvista.com/biology/active-transport-cells>



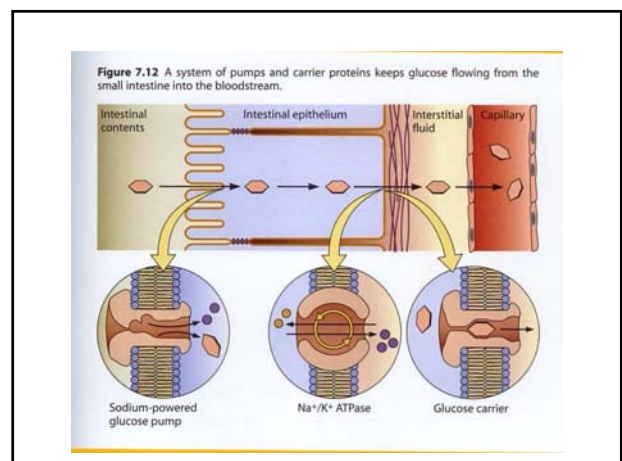
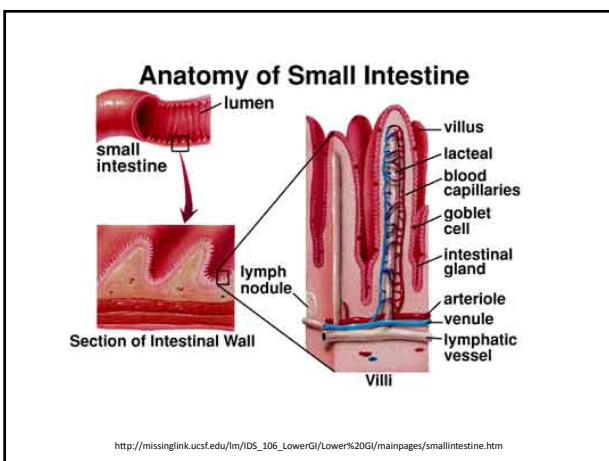
<http://homepages.uel.ac.uk/R.Carpenter/cell%20transport/transport2.htm>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26896/figure/A2007?report=objectonly>



### Trasporto di glucosio dal lume dell'intestino verso il sangue

- L'attività della Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi (**verde**) presente sul dominio basolaterale della membrana genera gradienti di concentrazione per il Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>, e il gradiente del K<sup>+</sup> genera a sua volta un potenziale di membrana in cui l'interno è negativo.
- Sia il gradiente di concentrazione per il Na<sup>+</sup> che il potenziale di membrana sono utilizzati per rendere possibile la captazione del glucosio dal lume intestinale mediante il simporto due-Na<sup>+</sup>/un glucosio (**azzurro**) localizzato sulla superficie apicale della membrana.
- Il glucosio lascia la cellula tramite diffusione facilitata catalizzata da GLUT2 (**arancione**), un uniporto per il glucosio localizzato sulla membrana basolaterale.





### Sistemi di traslocazione presenti nelle membrane

Tipo	Classe	Esempio
Canale	1. A controllo di voltaggio	Canale per il Na <sup>+</sup>
	2. Regolato chimicamente	Recettore per l'acetilcolina
	3. Regolato da cAMP	Canale per il Cl <sup>-</sup>
	4. Altro	Sensibili alla pressione
Trasportatore	1. Passivo, mediato	Trasportatore del glucosio
	2. Attivo, mediato	
	a. Primario, accoppiato a processi redox	Legato alla catena respiratoria
	Primario, ATPasi	Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -ATPase
	b. Secondario	Trasporto del glucosio mediato dal Na <sup>+</sup>
Traslocazione di gruppo		Traslocazione degli amminoacidi
(Devlin, Biochemistry)		