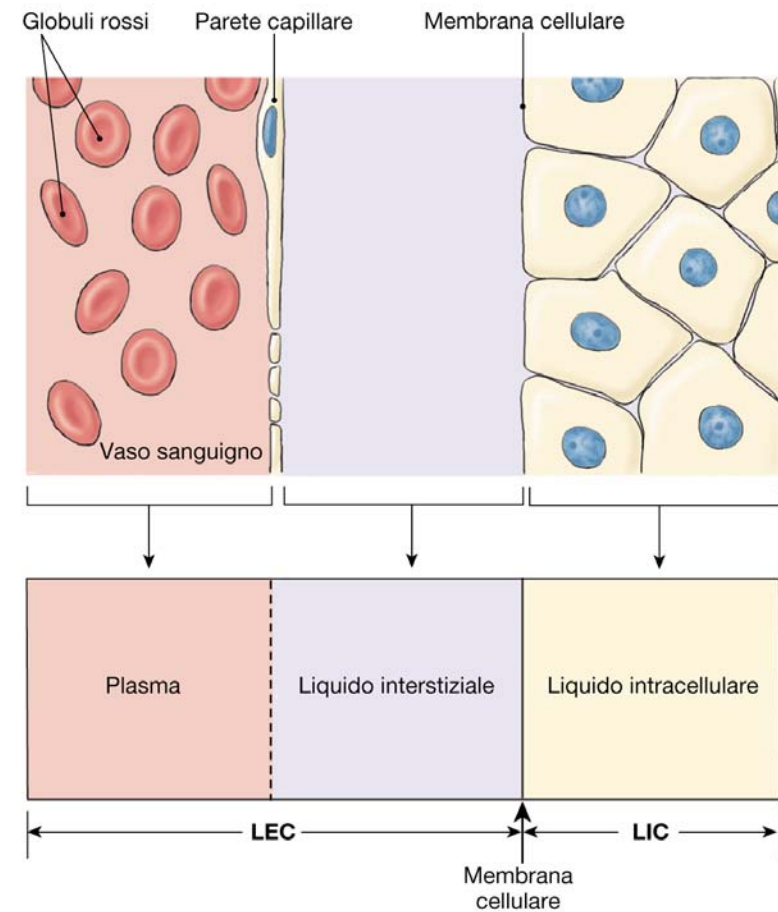
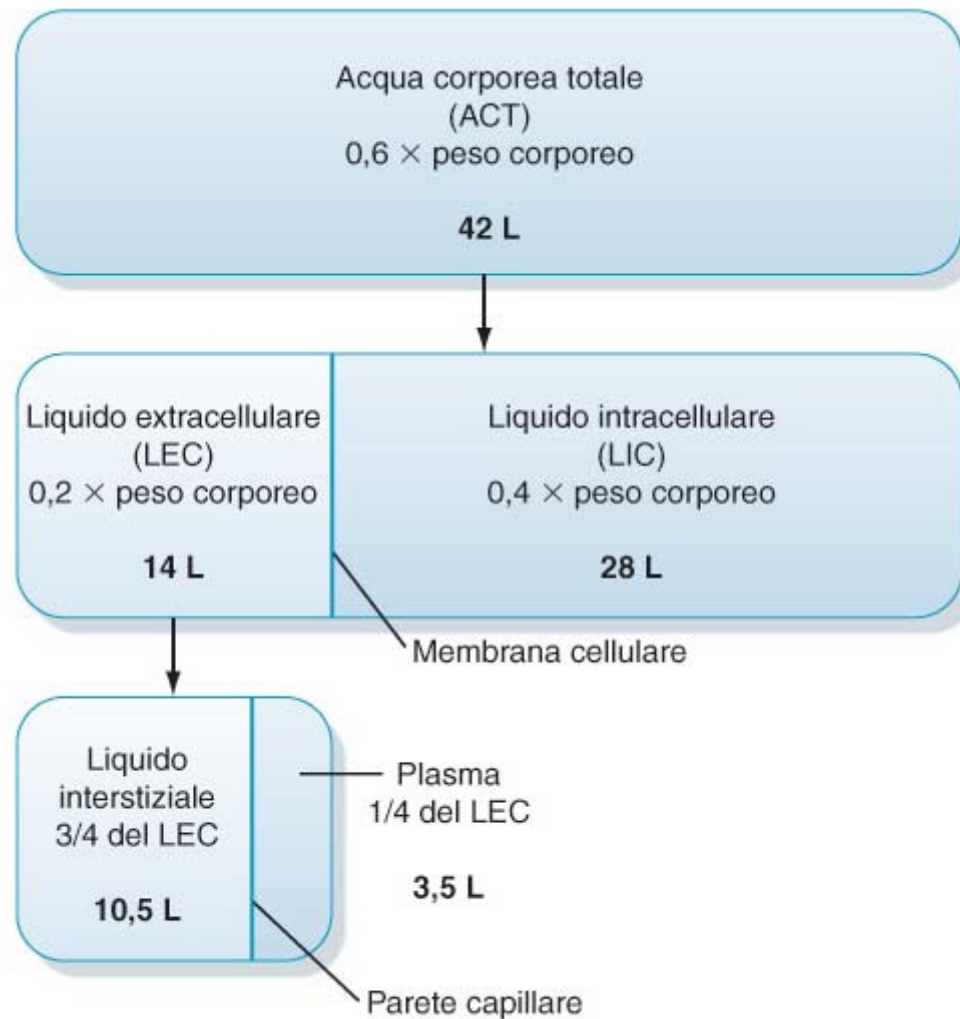


I COMPARTI ACQUOSI DELL'ORGANISMO



Berne & Levy Fisiologia, VI edizione Copyright 2010 C.E.A. Casa

- **Acqua transcellulare**
- **Osso e tessuto connettivo**
- **Digestivo, Fluido intraoculare, Cerebrospinale, Sudore, Fluido sinoviale**

Le principali specie ioniche Intra ed Extra cellulari

Tabella 2-1 Composizione ionica di una cellula tipica

	LEC	LIC
Na^+ (mEq/L)	135-147	10-15
K^+ (mEq/L)	3,5-5,0	120-150
Cl^- (mEq/L)	95-105	20-30
HCO_3^- (mEq/L)	22-28	12-16
Ca^{2+} (mmol/L)*	2,1-2,8 (totale) 1,1-1,4 (ionizzato)	$= 10^{-7}$ (ionizzato)
P_i (mmol/L)*	1,0-1,4 (totale) 0,5-0,7 (ionizzato)	0,5-0,7 (ionizzato)

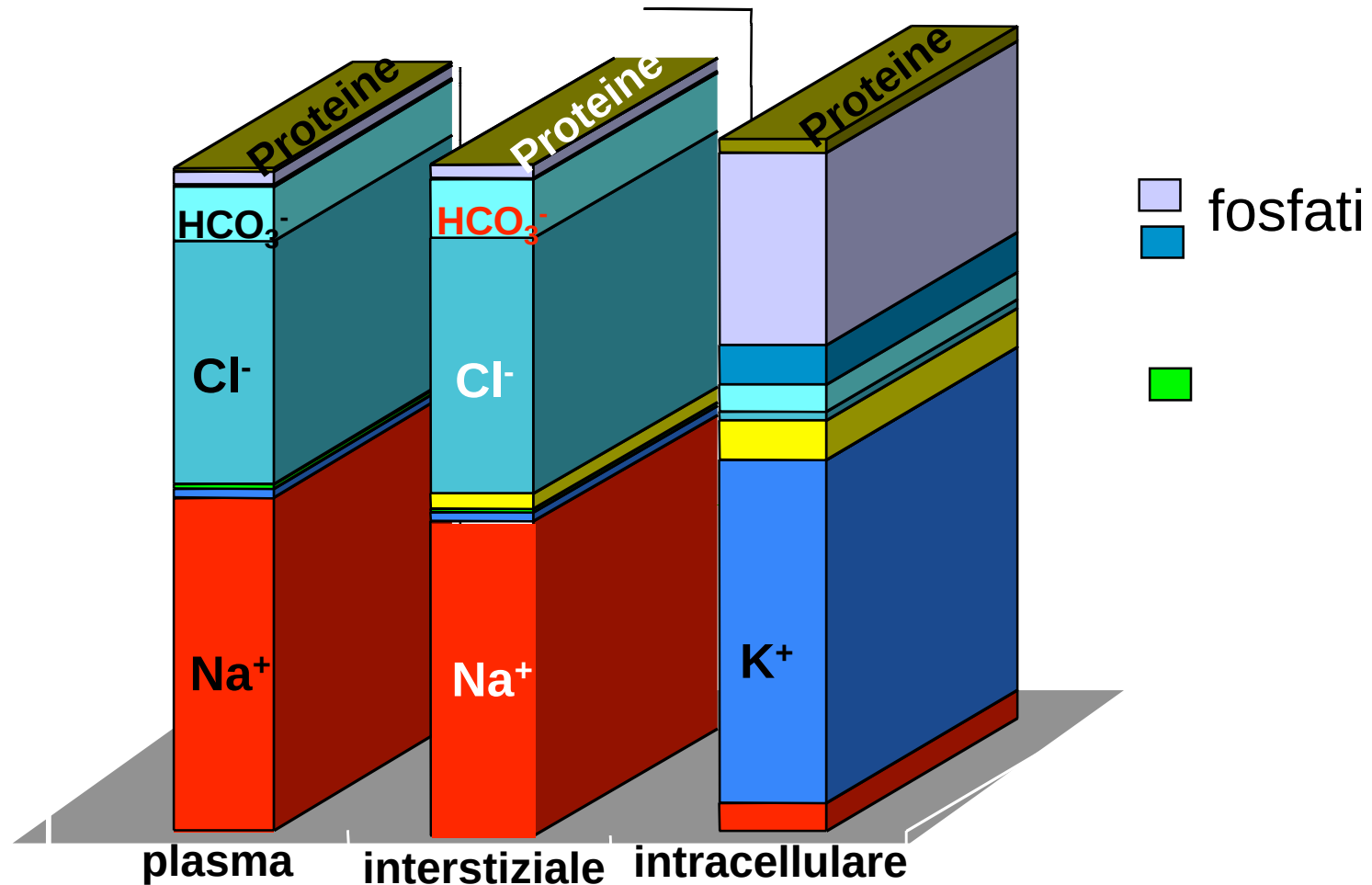
* Ca^{2+} e P_i ($\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$) sono legati a proteine e ad altre molecole organiche. Inoltre, grandi quantità di Ca^{2+} possono essere sequestrate all'interno delle cellule. Le cellule contengono elevate quantità di P_i in quanto è presente nelle molecole organiche (come l'ATP).

Composizione Ionica intra ed extracellulare

➡ Molto differente

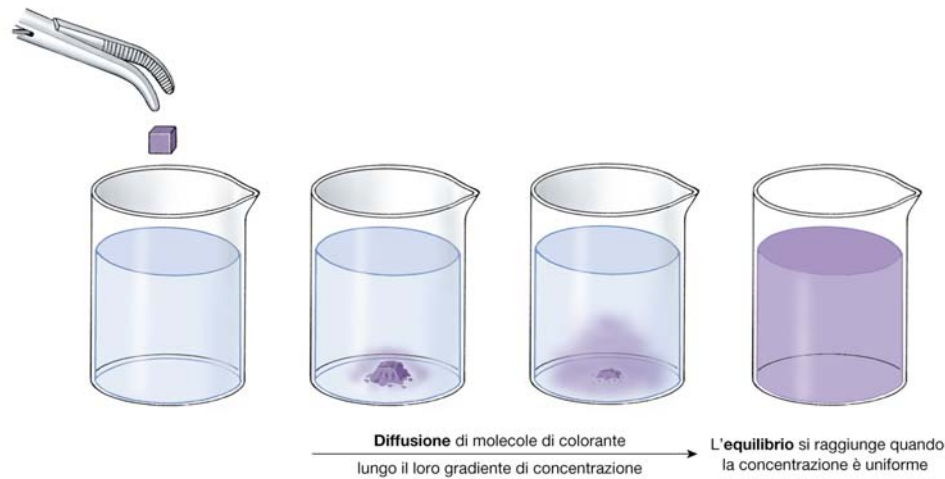
➤ Concentrazione ionica totale molto simile

◆ Concentrazioni osmotiche totali identiche



1. Tutti i soluti e l'acqua entrano nel corpo e ne escono attraverso il LEC.
2. Il LIC e il LEC sono in equilibrio osmotico. L'acqua si sposta tra questi compartimenti soltanto in presenza di un gradiente di pressione osmotica.
3. Il riequilibrio dell'osmolalità del LIC e del LEC si verifica principalmente attraverso spostamenti dell'acqua, non dei soluti.

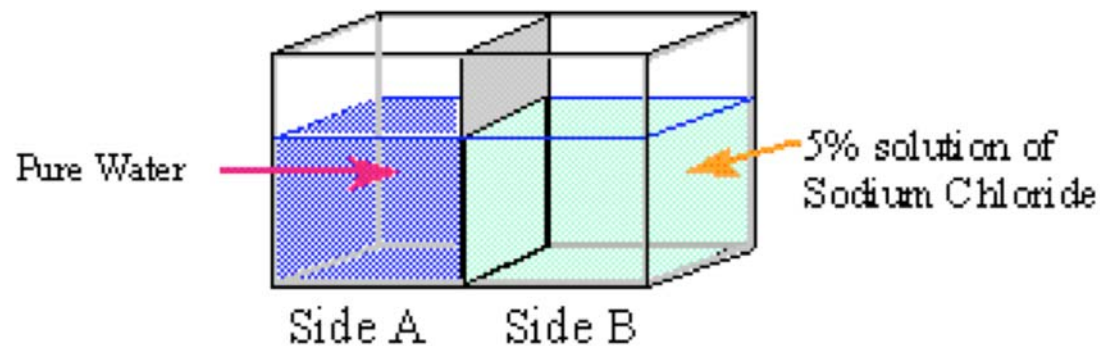
Trasporti dei soluti e dell'acqua tra il LEC e il LIC



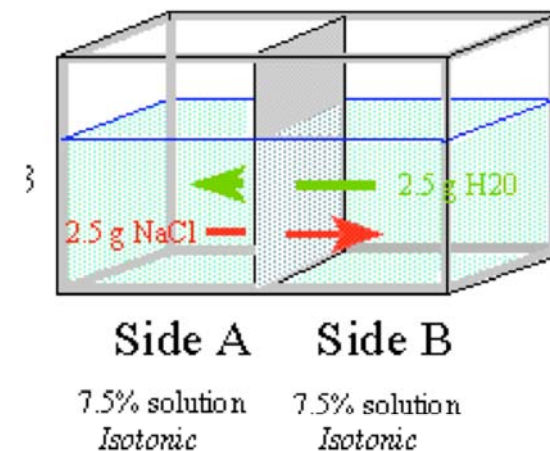
$$J = - DA \Delta C / \Delta X$$

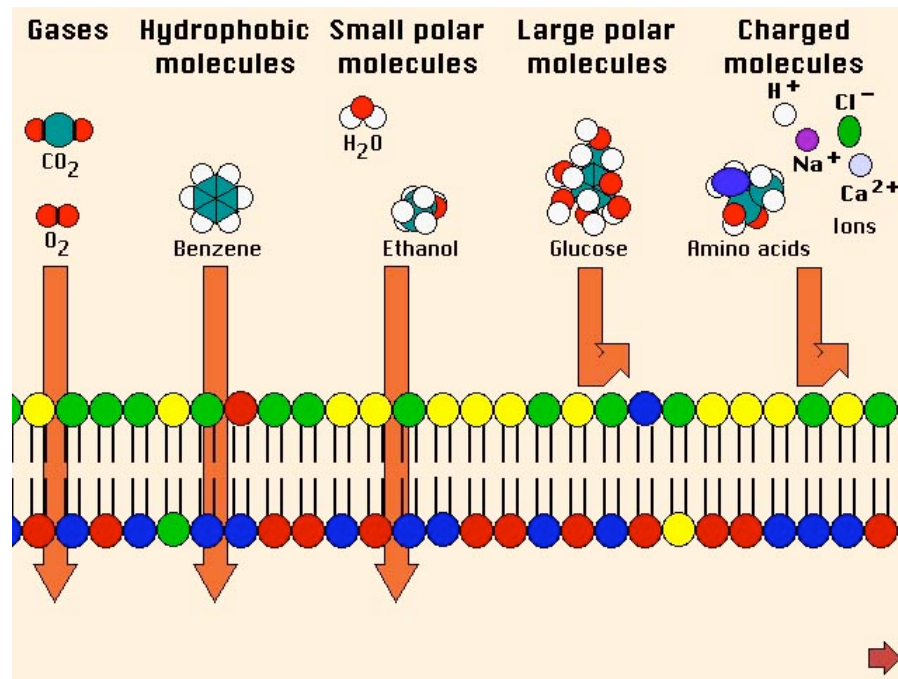
dove

$$D = - kT / 6\pi r \eta$$



Tank with Porous Membrane





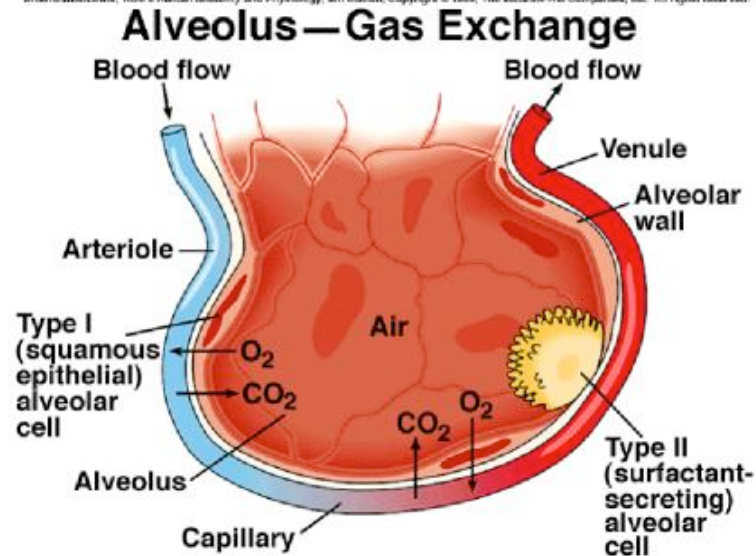
$$J = - DA \Delta C / \Delta X$$

$$J = P (C_i - C_e)$$

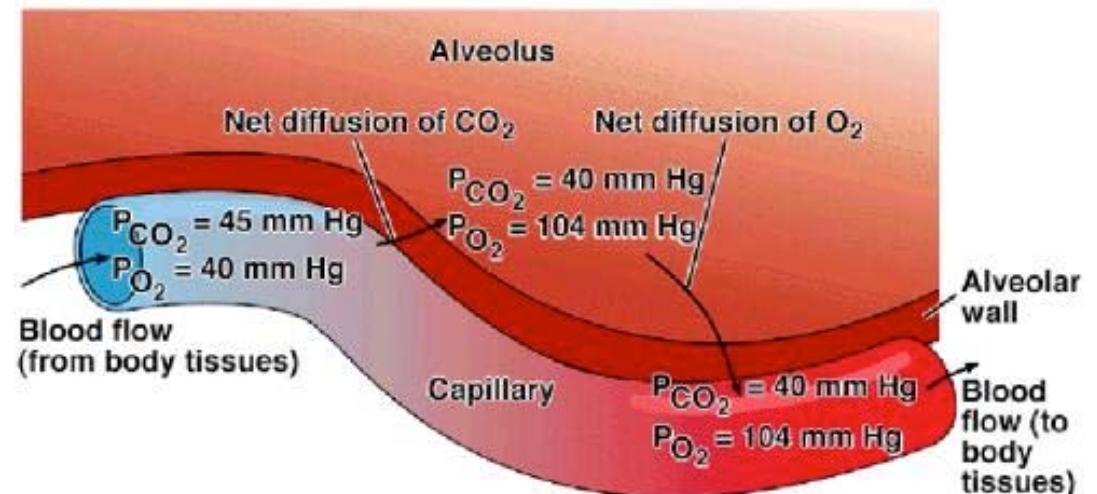
dove

P = coefficiente di permeabilità

Shier/Butler/Lewis, *Hole's Human Anatomy and Physiology*, 8th edition, Copyright © 1999, The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Gas Exchange



Shier/Butler/Lewis, *Hole's Human Anatomy and Physiology*, 8th edition, Copyright © 1999, The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ΔC non è un parametro sufficiente per determinare J in un sistema biologico

perché:

1. Alcuni soluti sono ioni (quindi dotati di una carica)
2. Esiste una differenza di potenziale (V_m) tra i due capi della membrana plasmatica che influenza il movimento di soluti carichi.

Per calcolare la forza che fa spostare un soluto da un lato all'altro
Della membrana si considera quindi il

GRADIENTE ELETTROCHIMICO

$$\Delta\mu_x = - RT \ln [X]_i / [X]_e + z_x F V_m$$

$$J = P (C_i - C_e)$$

dove

P = coefficiente di permeabilità

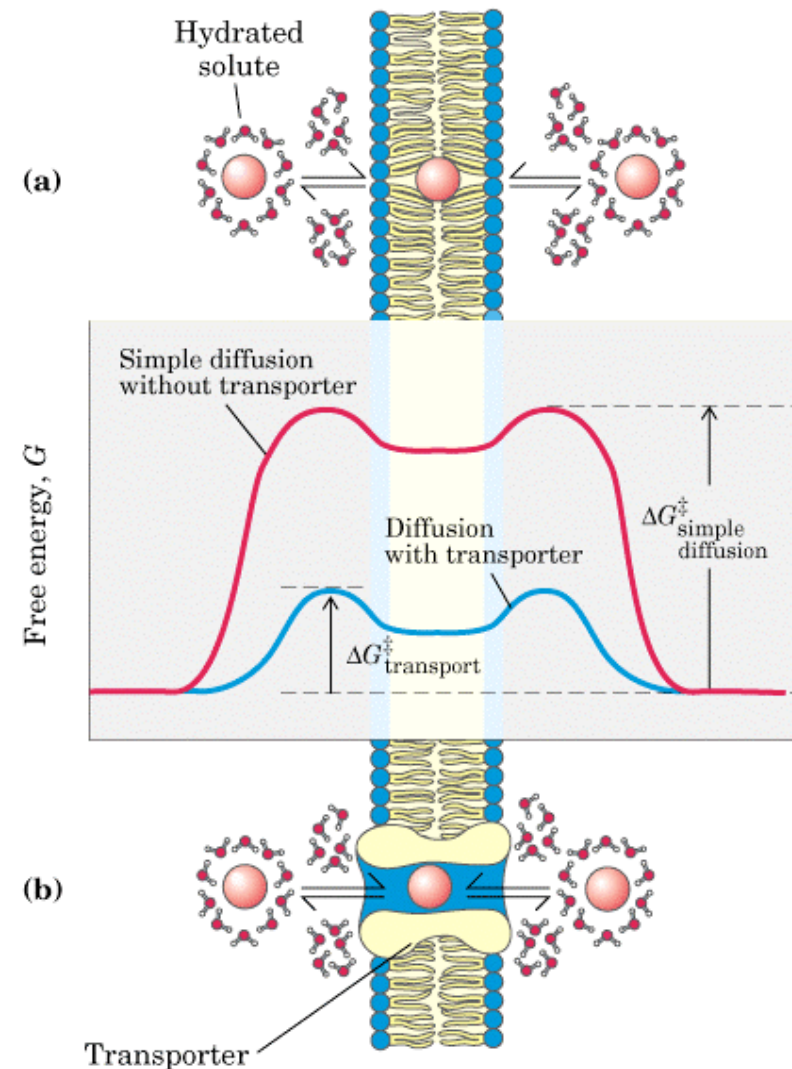
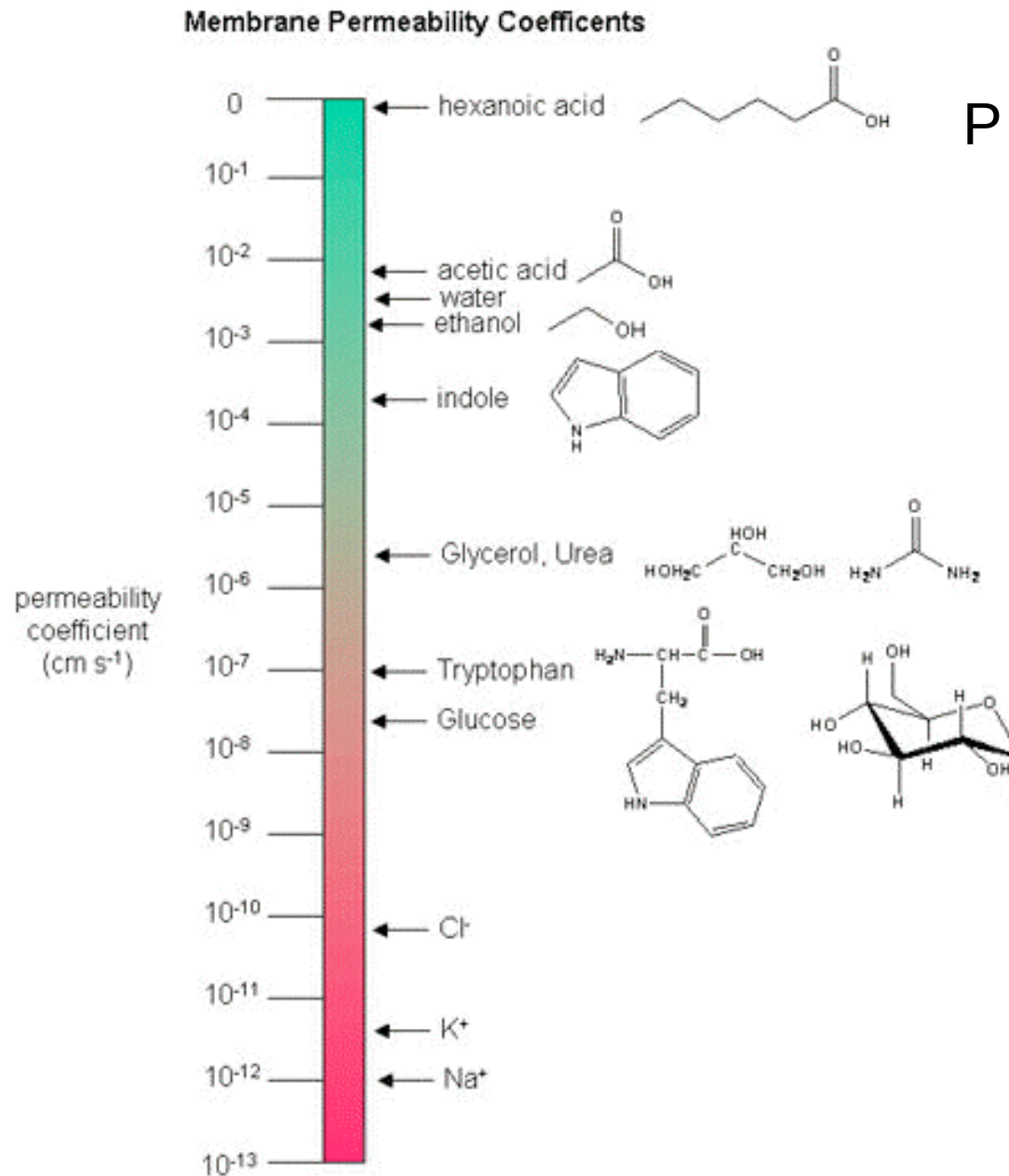


Tabella 1-2 Principali classi di trasportatori della membrana plasmatica

Classe	Modalità di trasporto	Velocità di trasporto
Canale idrico	Controllato (<i>gated</i>)*	Fino a 10^9 molecole/secondo
Canale ionico	Controllato (<i>gated</i>)	10^6 - 10^8 molecole/secondo
Trasportatore di soluti	Ciclo	10^2 - 10^4 molecole/secondo
ATP-dipendente	Ciclo	10^2 - 10^4 molecole/secondo

*I canali per l'acqua (acquaporine) sono in grado di restare aperti continuamente e funzionare come dei pori, che non sono controllati (per esempio le porine presenti nella membrana esterna dei mitocondri). Tuttavia, poiché la loro permeabilità può essere modificata, i canali idrici sono considerati controllati.

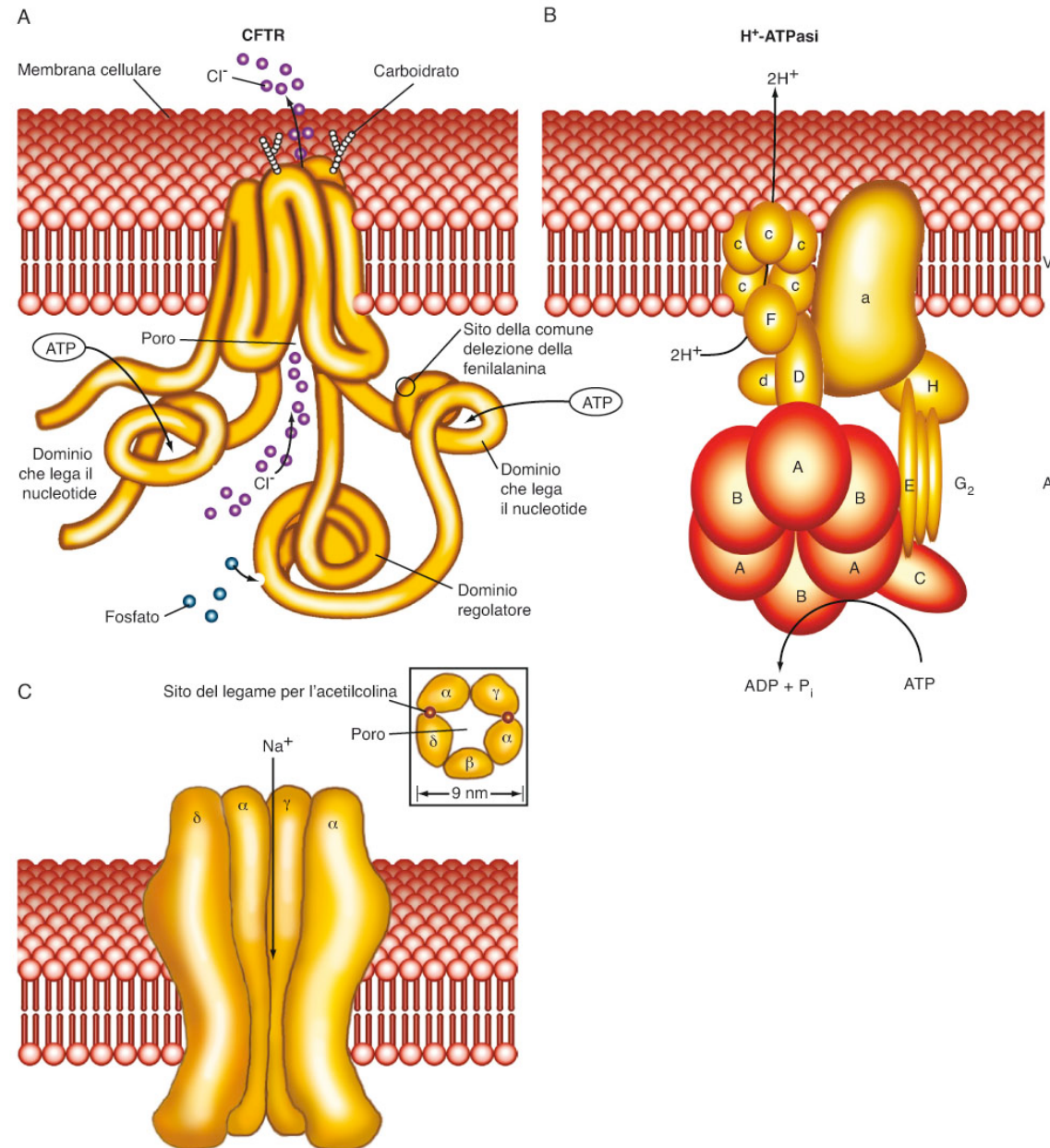


Tabella 1-3 Esempi di trasportatori della membrana plasmatica

Canali idrici

Acquaporine (AQP, varie isoforme)

Canali ionici

Na^+	Per ciascuno di ioni vi sono più che si differenzia la loro selettività conduttanza e n di regolazione (
K^+	
Ca^{2+}	
Cl^-	
Anioni	
Cationi	

Trasportatori di soluti

Uniporto

Glucosio (GLUT2)
Fruttosio (GLUT5)
Urea (UT-A1)
 Fe^{3+} (ferroportina/IREG-1)

Simporto

1Na^+ -glucosio (SGLT2)
 2Na^+ -glucosio (SGLT1)
 Na^+ -aminoacido (più trasportatori)
 Na^+ - Cl^- (NCC/TSC)
 Na^+ , 1K^+ , 2Cl^- (NKCC2)
 Na^+ - 3HCO_3^- (NBC1)
 3Na^+ - P_i (trasportatore dei fosfati tipo IIa)
 2Na^+ - 1I^- (NIS)
 Na^+ -acido biliare (NTCP, varie isoforme)
 3Na^+ -dicarbossilato (SDCT, varie isoforme)
 H^+ -oligopeptide (PepT e PHT, varie isoforme)
 H^+ - Fe^{3+} (DCT-1)
 K^+ - Cl^- (KCC, varie isoforme)

Antiporto

Na^+ - H^+ (NHE, varie isoforme)
 Cl^- - HCO_3^- (AE-1/ banda tre e pendrina)
 3Na^+ - Ca^{2+} (NCX, varie isoforme)
Anioni organici (OAT, più trasportatori per anioni diversi)
Cationi organici (OCT e OCTN, varie isoforme)

ATPasi per il trasporto di ioni

Tipo P

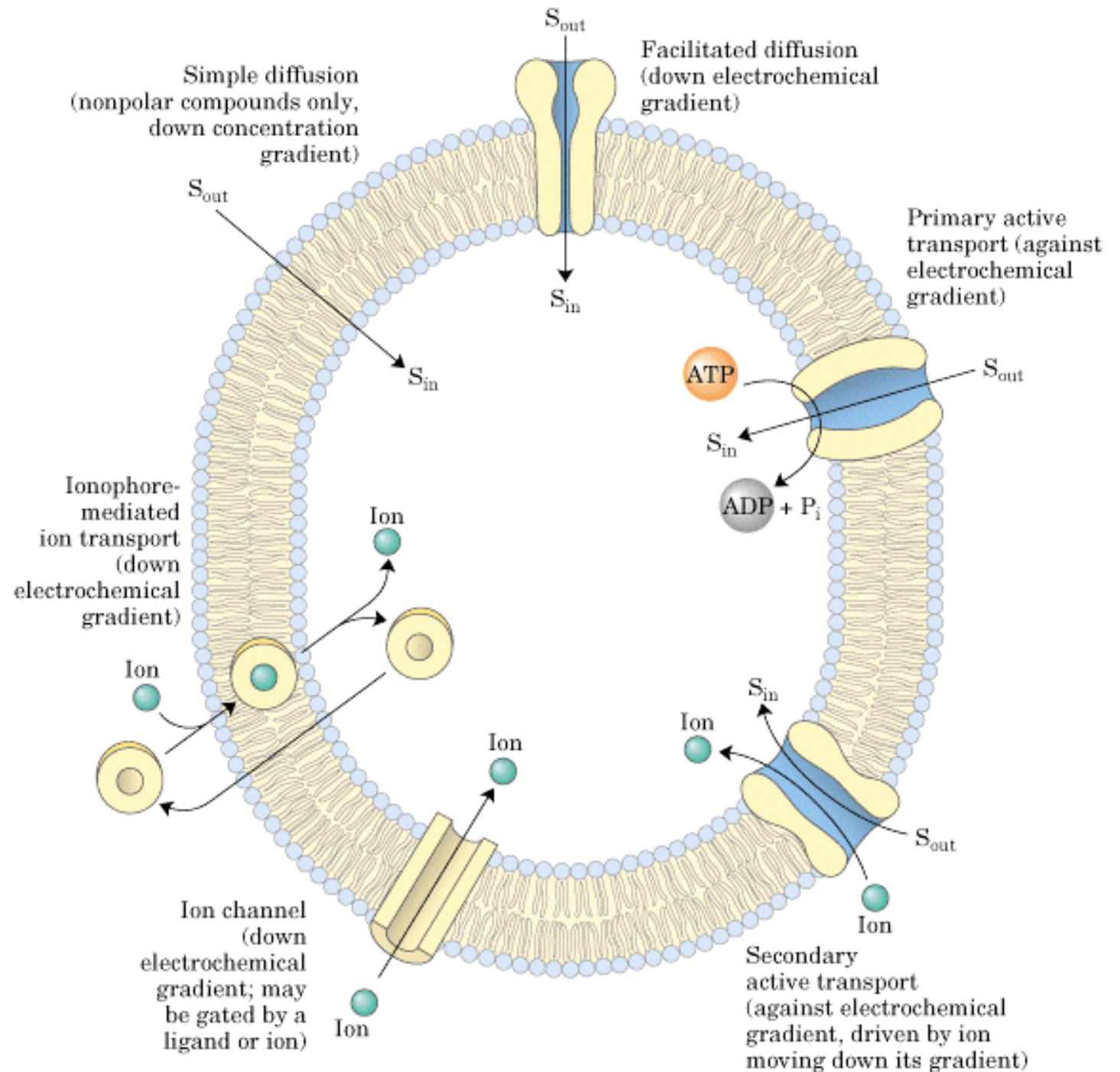
Na^+ , K^+ -ATPasi
 H^+ , K^+ -ATPasi
 H^+ , Ca^{2+} -ATPasi (PMCA)

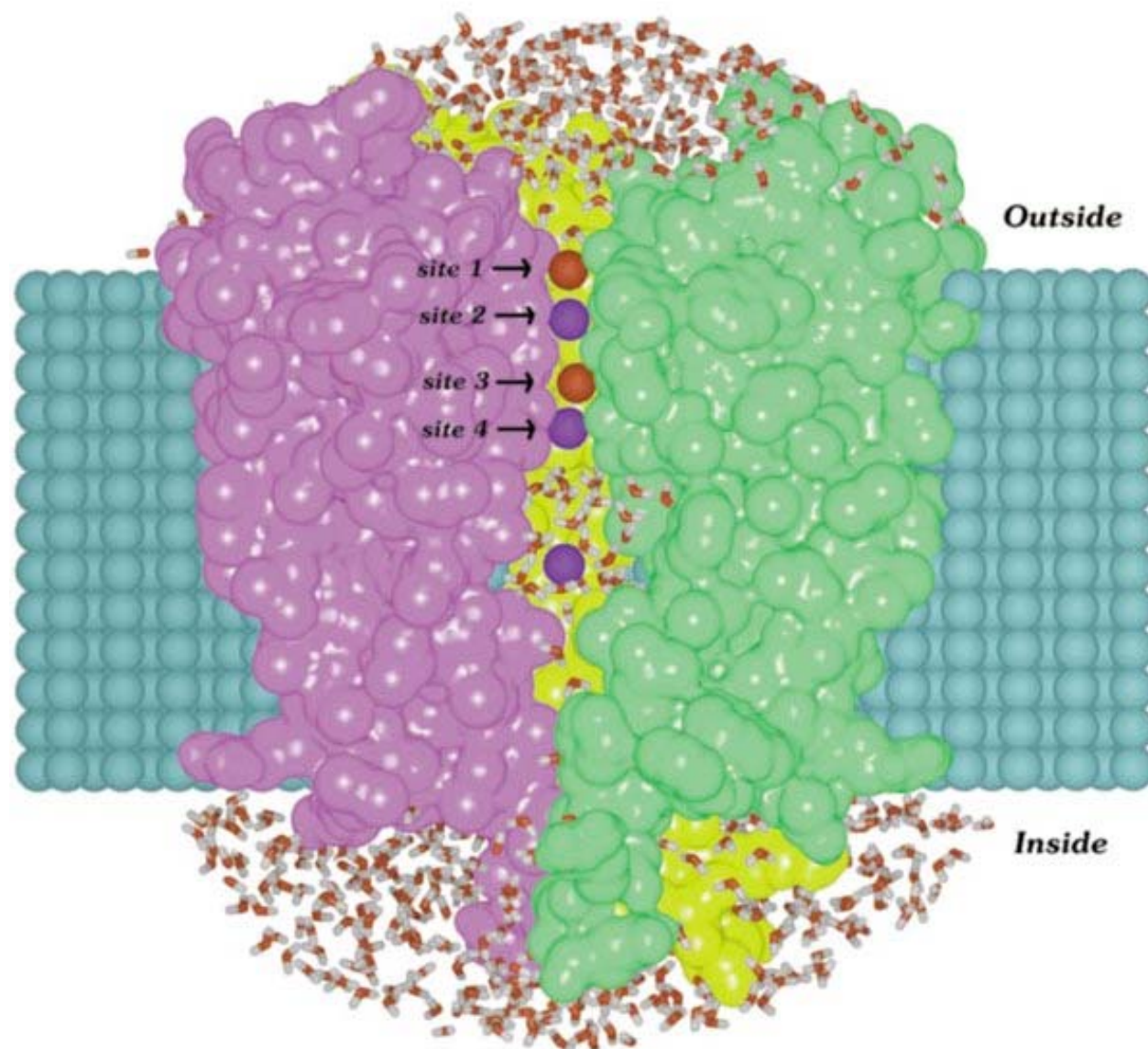
Tipo V

H^+ -ATPasi

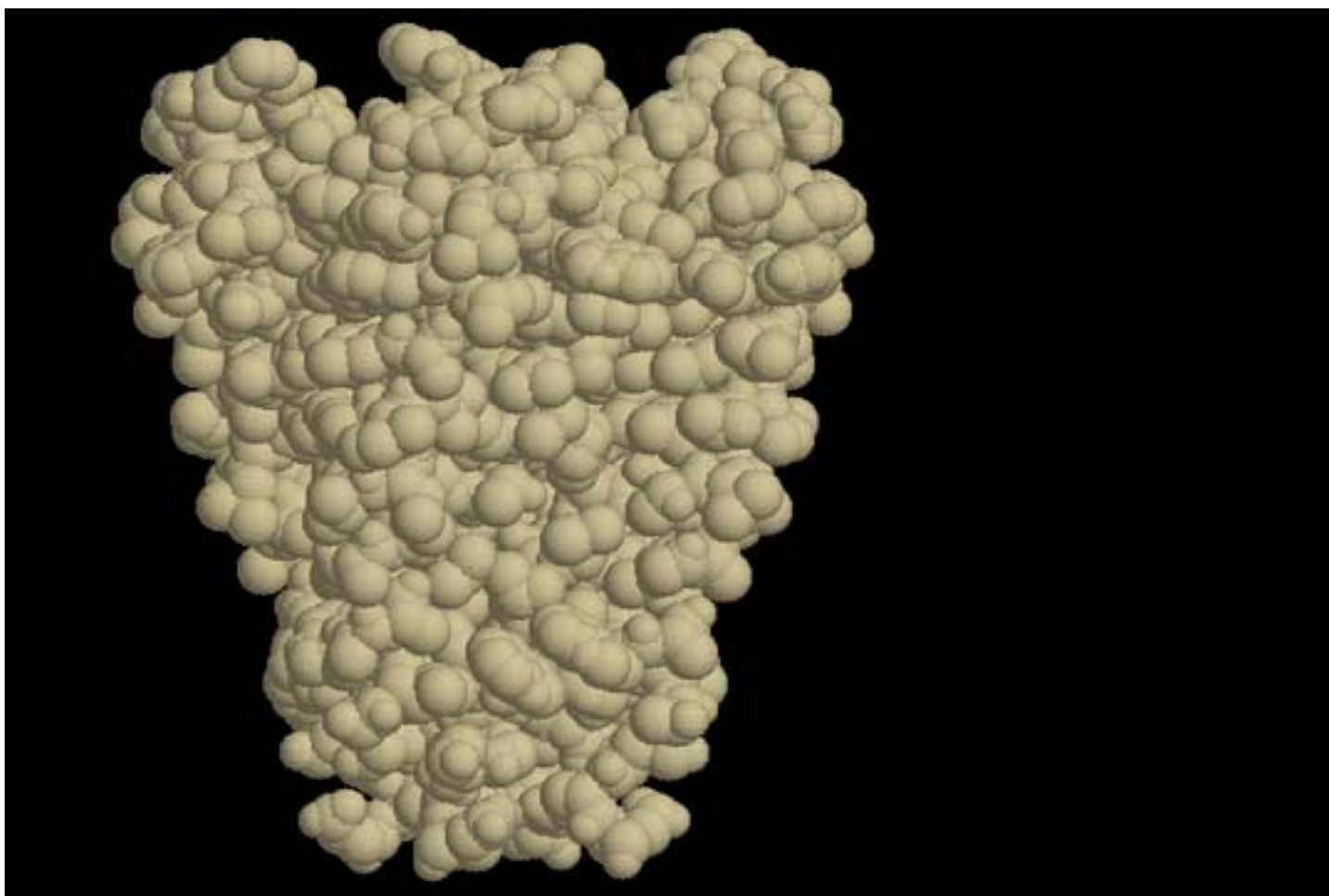
Trasportatori ABC

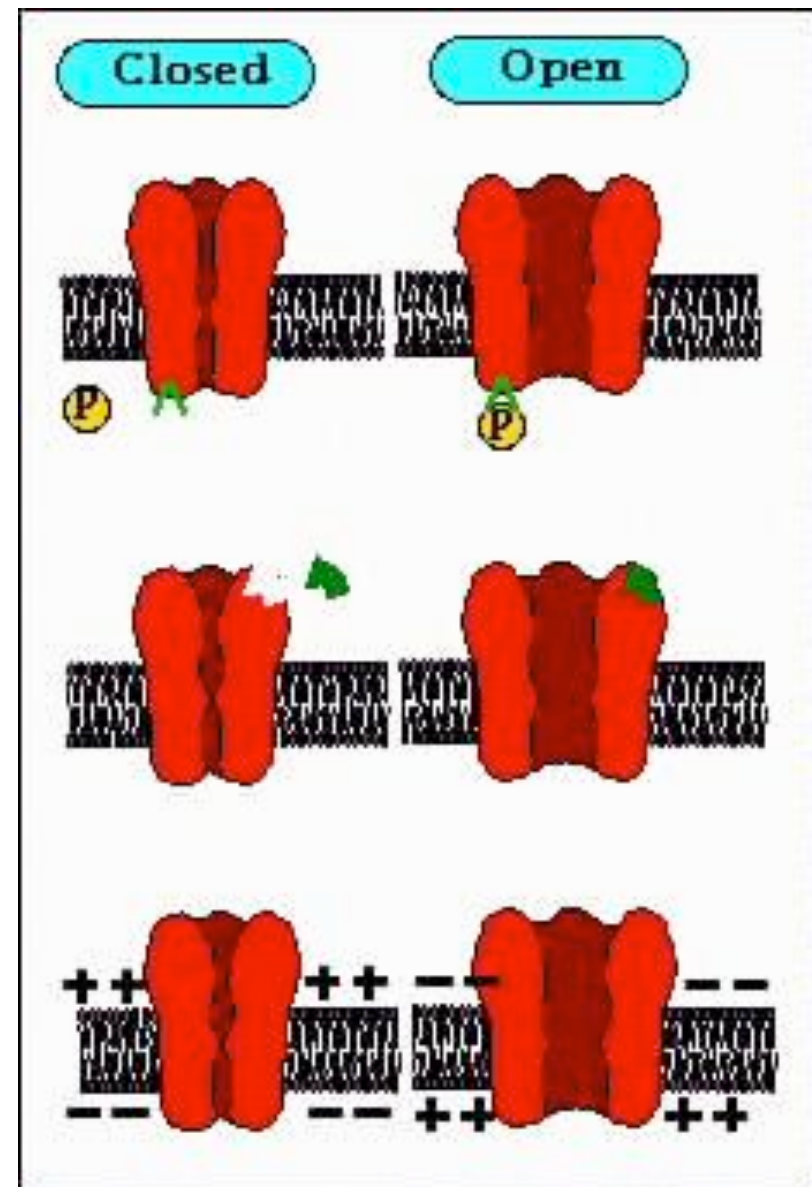
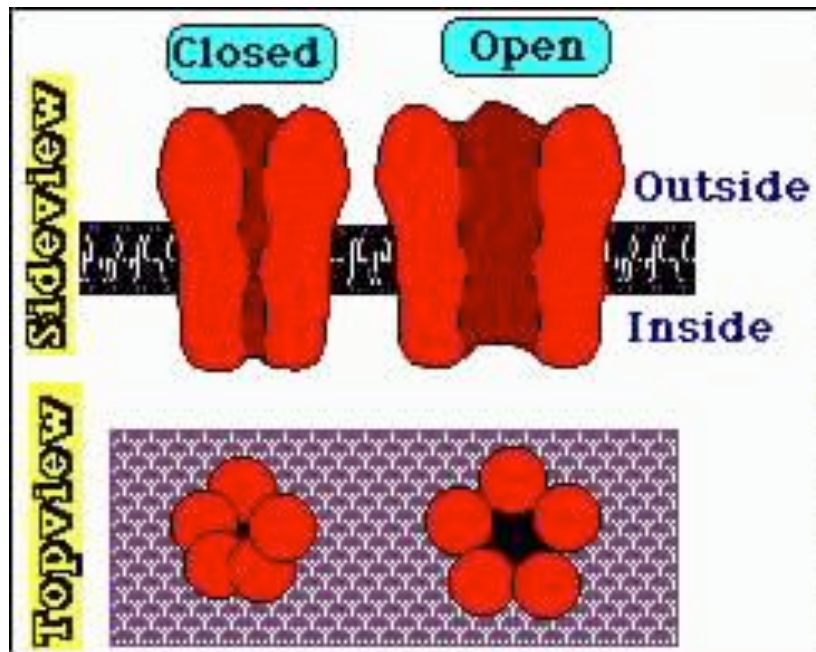
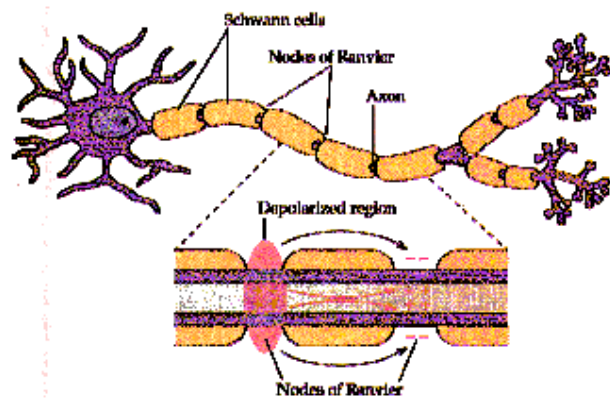
Regolatore della conduttanza transmembrana della
fibrosi cistica (CFTR)
Proteina della resistenza multipla ai farmaci (MRP-1)
Anioni organici (MRP-2)

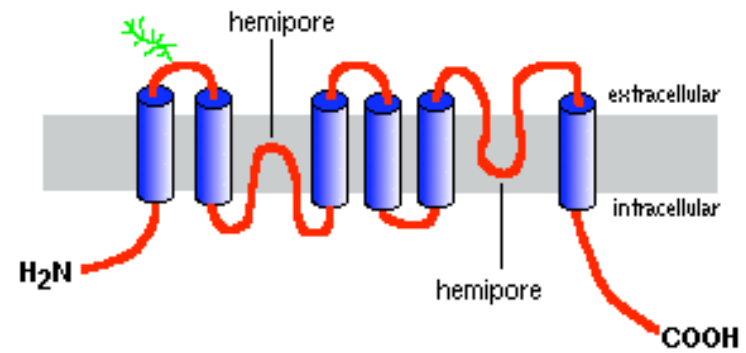
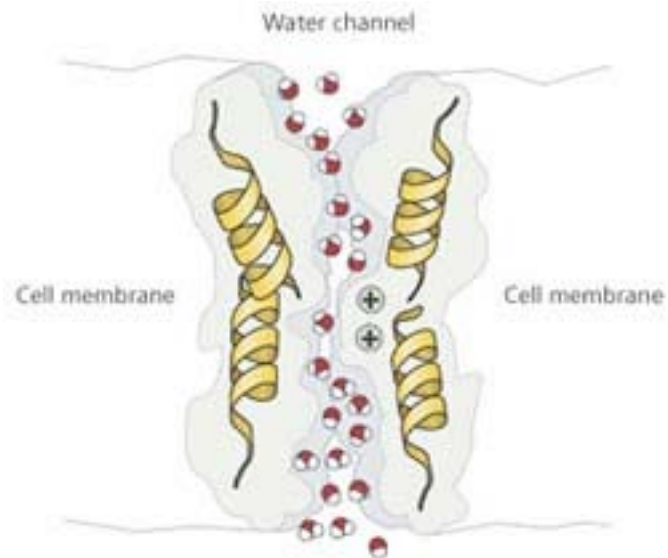




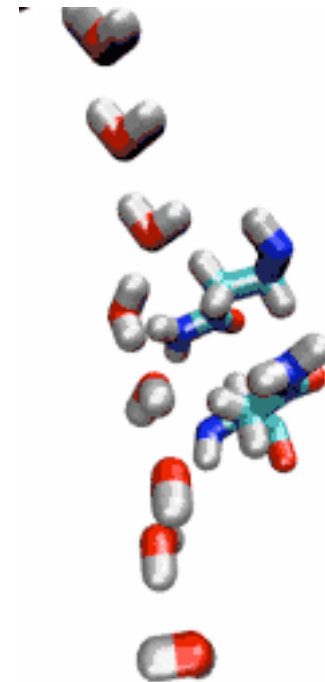
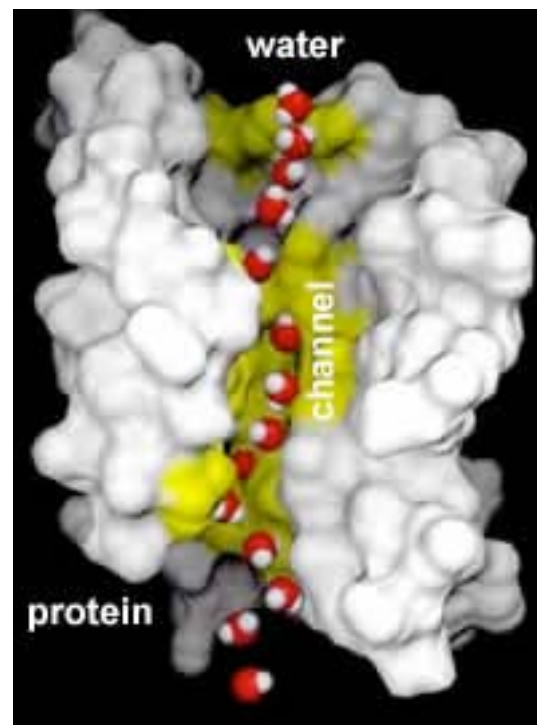
Reprinted by permission from Nature
Aqvist & Luzhkov. Nature 404, 881- 884 (2000)
Copyright (2000) Macmillan Publishers Ltd.

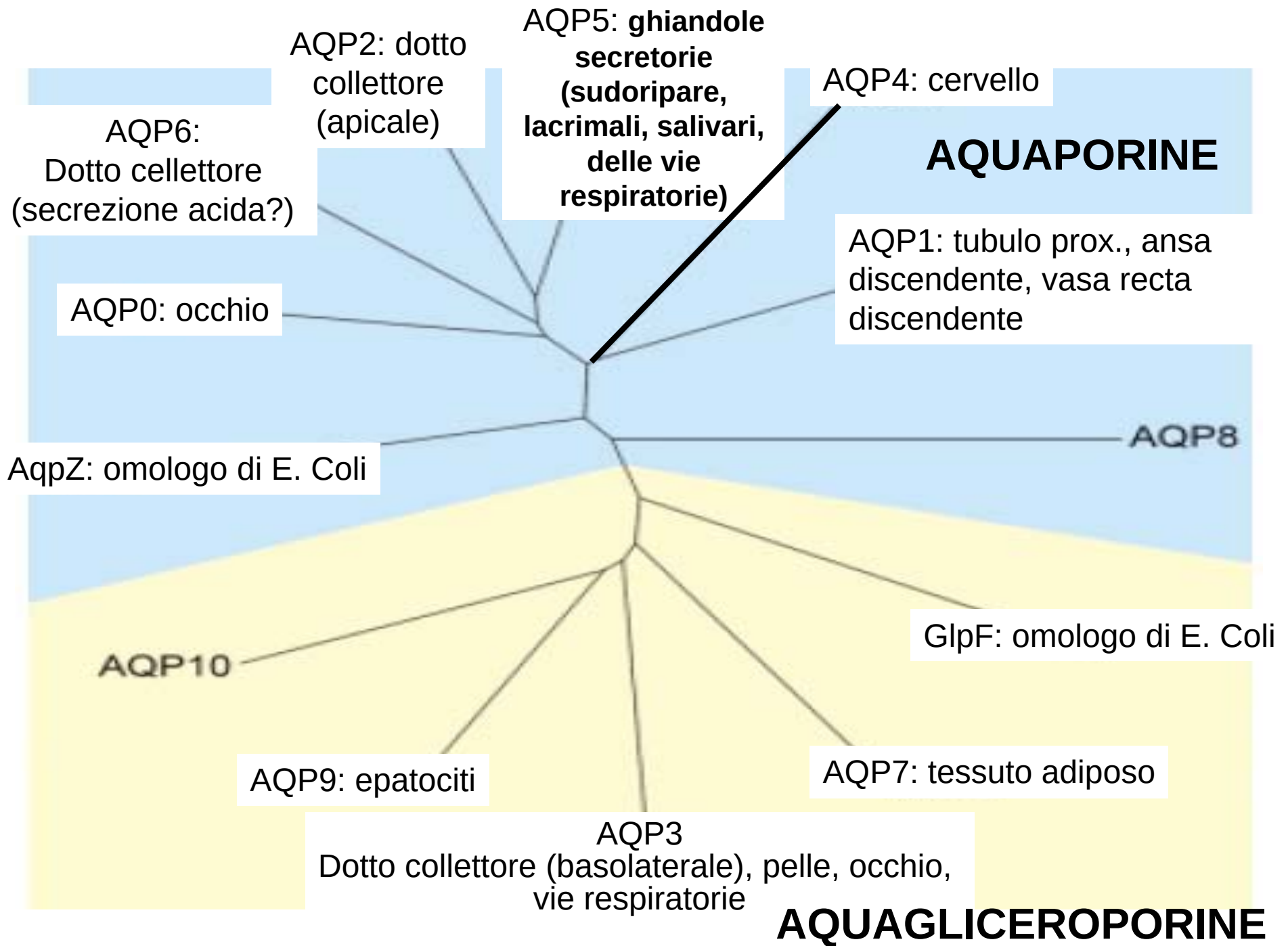






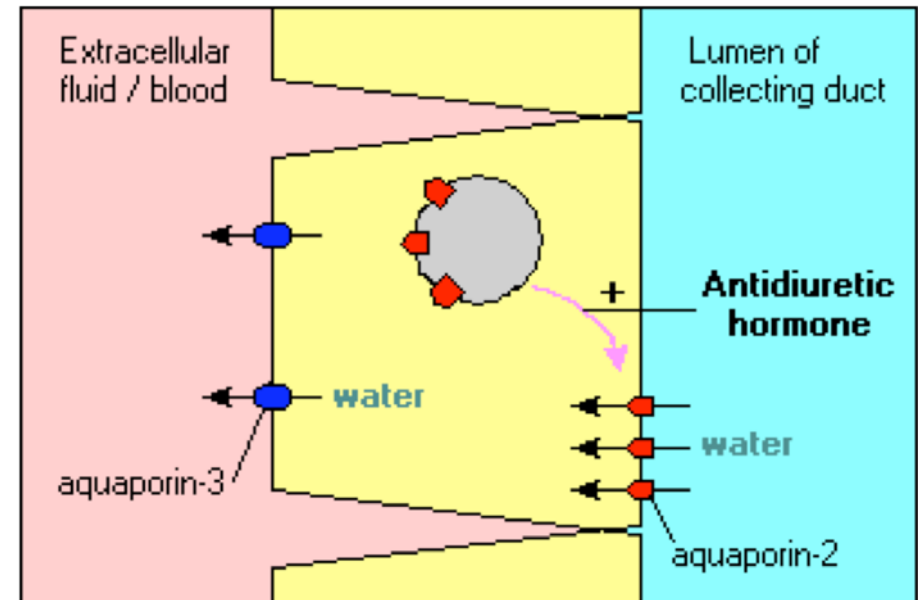
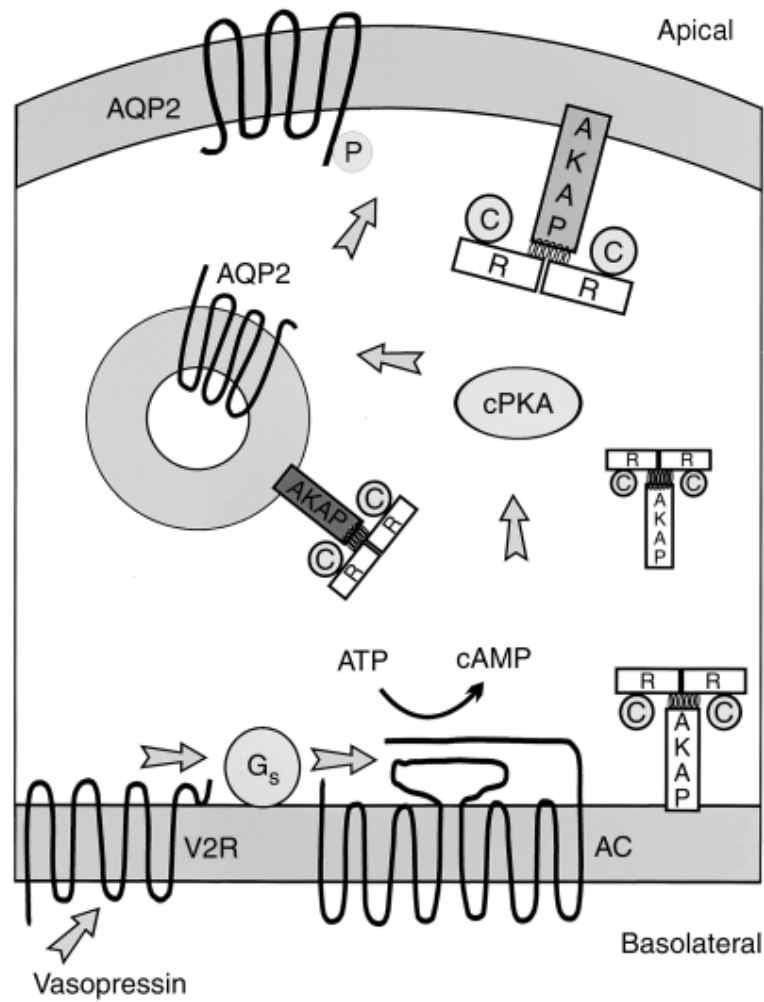
Adapted from King and Agre, 1998





Aquaporin-1	Eye: ciliary epithelium	Production of aqueous humor
	Brain: choroid plexus	Production of cerebrospinal fluid
	Lung: alveolar epithelial cells	Alveolar hydration state
Aquaporin-2	Kidney: collecting ducts	Mediates antidiuretic hormone activity
Aquaporin-3 *	Kidney: collecting ducts	Reabsorption of water into blood
	Trachea: epithelial cells	Secretion of water into trachea
	Kidney: collecting ducts	Reabsorption of water
Aquaporin-4	Brain: ependymal cells	CSF fluid balance
	Brain: hypothalamus	Osmosensing function?
	Lung: bronchial epithelium	Bronchial fluid secretion
Aquaporin-5	Salivary glands	Production of saliva
	Lacrimal glands	Production of tears
Aquaporin-6	Kidney	Very low water permeability; function?
Aquaporin-7 *	Fat cells	Transports glycerol out of adipocytes
	Testis and sperm	
Aquaporin-8	Testis, pancreas, liver, others	
Aquaporin-9 *	Leukocytes	

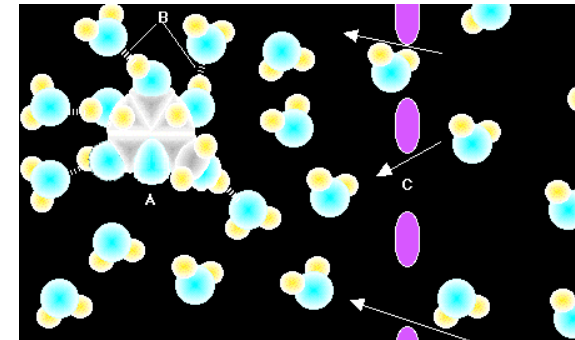
* an aquaglyceroporin



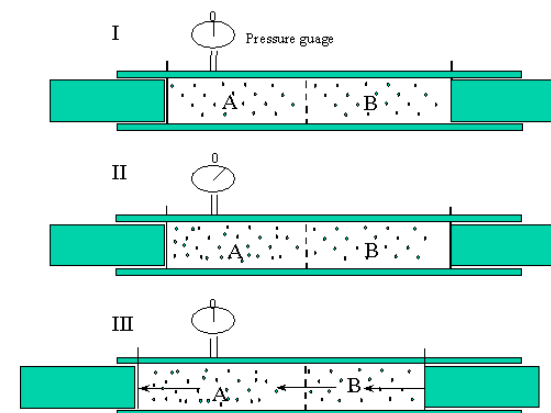
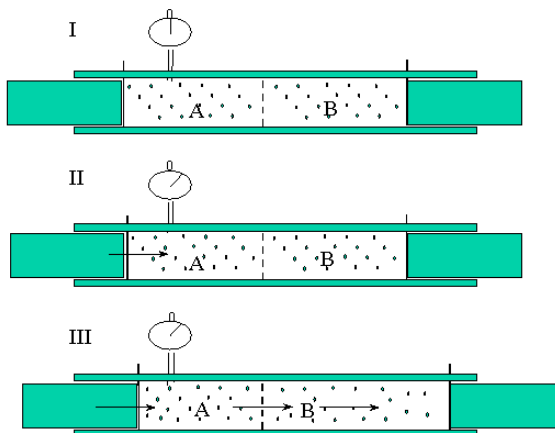
La diffusione dell'ACQUA attraverso le membrane biologiche

Il “**potenziale chimico**” dell'acqua (l'energia libera delle sue molecole) dipende sia dalla concentrazione di acqua sia dalla pressione idrostatica

La **concentrazione dell'acqua** è alterabile aggiungendo soluto alla soluzione: all'aumentare della concentrazione di soluto diminuisce quella dell'acqua



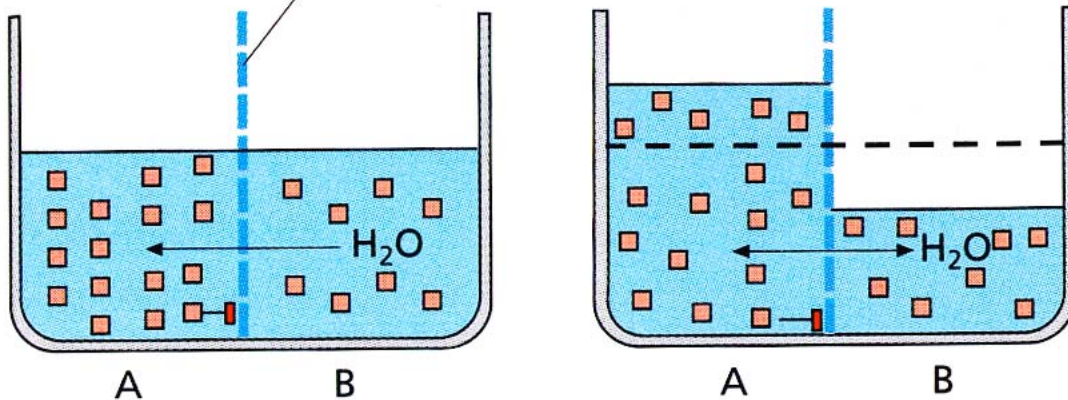
Di conseguenza, il **flusso** di acqua nello spessore di una membrana dipenderà dalla differenza di concentrazione di acqua e di pressione idrostatica ai versanti della membrana stessa



Forze Osmotiche

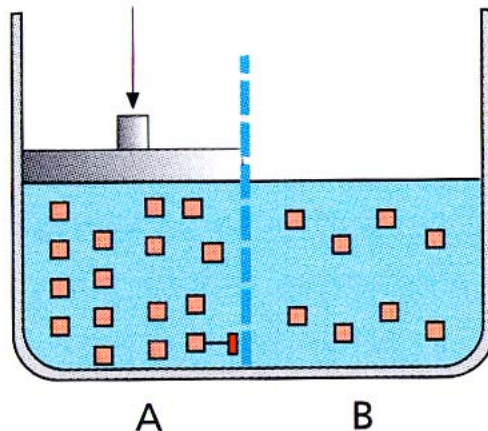
Il passaggio di acqua da un ambiente all'altro secondo il suo gradiente di concentrazione prende il nome di osmosi

Membrana permeabile all'acqua
ma non al soluto



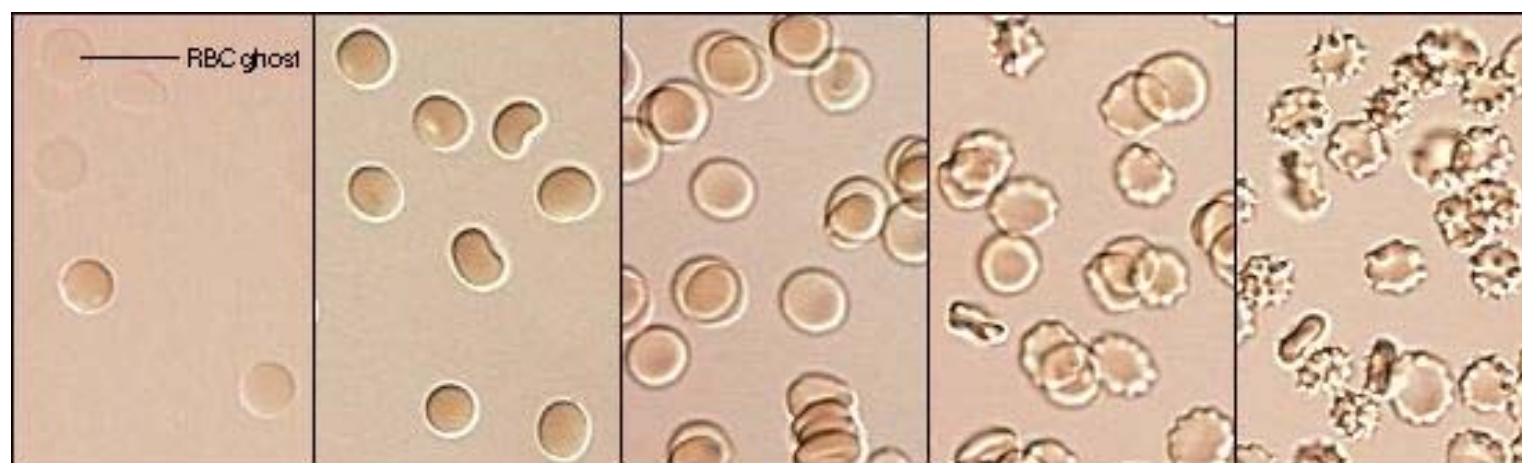
- membrana Semipermeabile
- H₂O (solvente) attraversa liberamente

Pressione esercitata
= pressione osmotica



End point:

- Acqua si muove fino a che la concentrazione dei soluti da entrambi i lati della membrana diventa uguale
- Oppure,
fino a che non si instaura una forza opposta in grado di impedire ulteriori movimenti



100 mOs

200 mOs

~300 mOs
(In blood serum)

400 mOs

500 mOs

Hypotonic

Isotonic

Hypertonic

System Capillaries, Figure 15.31

Hole's Human Anatomy and Physiology,
7th edition, by Shier, et al. copyright ©
1996 TM Higher Education Group, Inc.

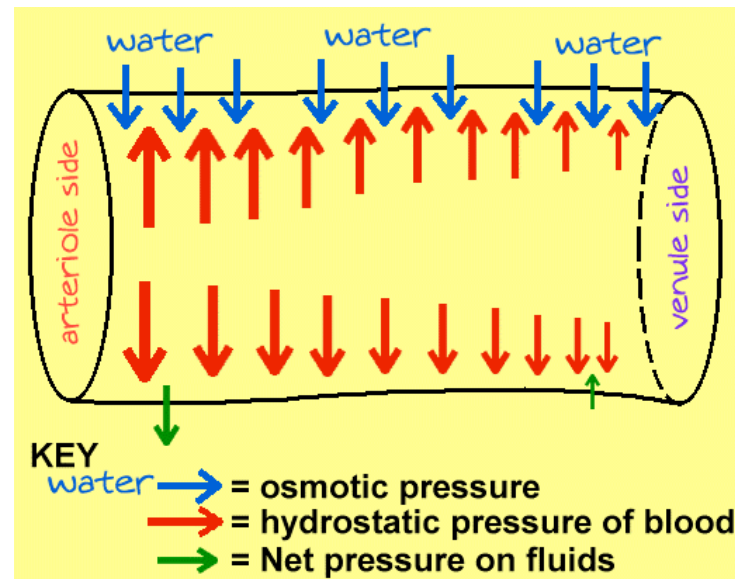
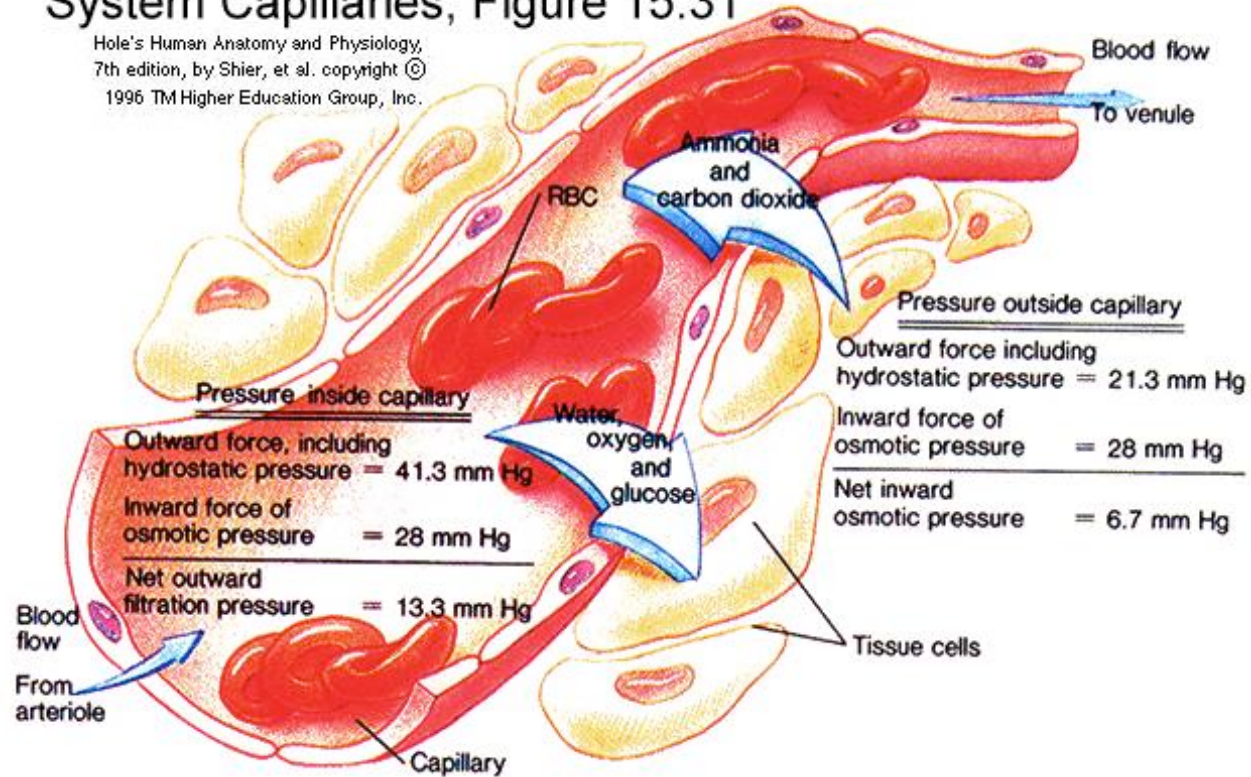


Tabella 1-3 Esempi di trasportatori della membrana plasmatica

Canali idrici

Acquaporine (AQP, varie isoforme)

Canali ionici

Na^+	Per ciascuno di ioni vi sono più che si differenzia la loro selettività conduttanza e n di regolazione (
K^+	
Ca^{2+}	
Cl^-	
Anioni	
Cationi	

Trasportatori di soluti

Uniporto

Glucosio (GLUT2)
Fruttosio (GLUT5)
Urea (UT-A1)
 Fe^{3+} (ferroportina/IREG-1)

Simporto

1Na^+ -glucosio (SGLT2)
 2Na^+ -glucosio (SGLT1)
 Na^+ -aminoacido (più trasportatori)
 Na^+ - Cl^- (NCC/TSC)
 Na^+ , 1K^+ , 2Cl^- (NKCC2)
 Na^+ - 3HCO_3^- (NBC1)
 3Na^+ - P_i (trasportatore dei fosfati tipo IIa)
 2Na^+ - 1I^- (NIS)
 Na^+ -acido biliare (NTCP, varie isoforme)
 3Na^+ -dicarbossilato (SDCT, varie isoforme)
 H^+ -oligopeptide (PepT e PHT, varie isoforme)
 H^+ - Fe^{3+} (DCT-1)
 K^+ - Cl^- (KCC, varie isoforme)

Antiporto

Na^+ - H^+ (NHE, varie isoforme)
 Cl^- - HCO_3^- (AE-1/ banda tre e pendrina)
 3Na^+ - Ca^{2+} (NCX, varie isoforme)
Anioni organici (OAT, più trasportatori per anioni diversi)
Cationi organici (OCT e OCTN, varie isoforme)

ATPasi per il trasporto di ioni

Tipo P

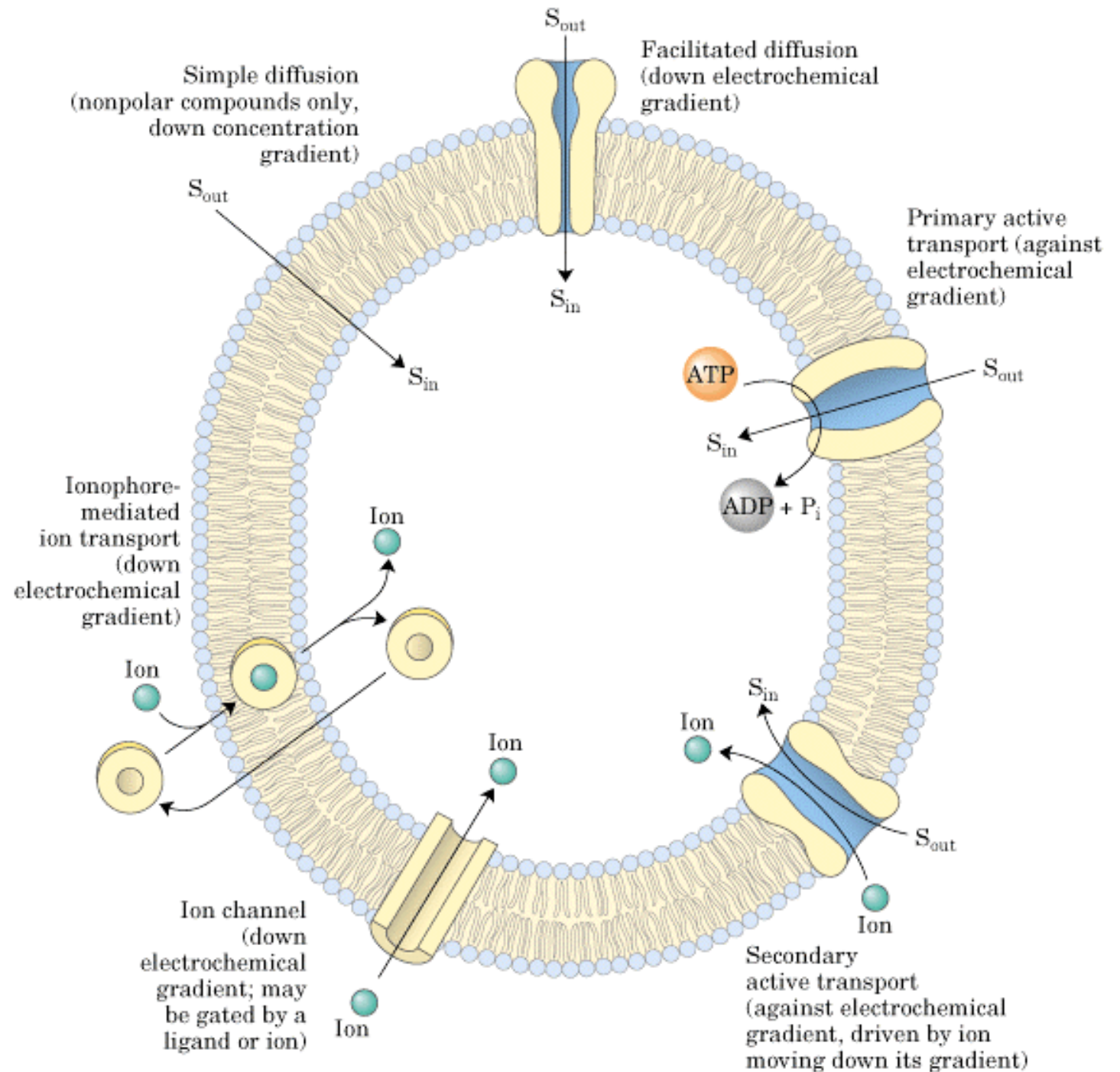
Na^+ , K^+ -ATPasi
 H^+ , K^+ -ATPasi
 H^+ , Ca^{2+} -ATPasi (PMCA)

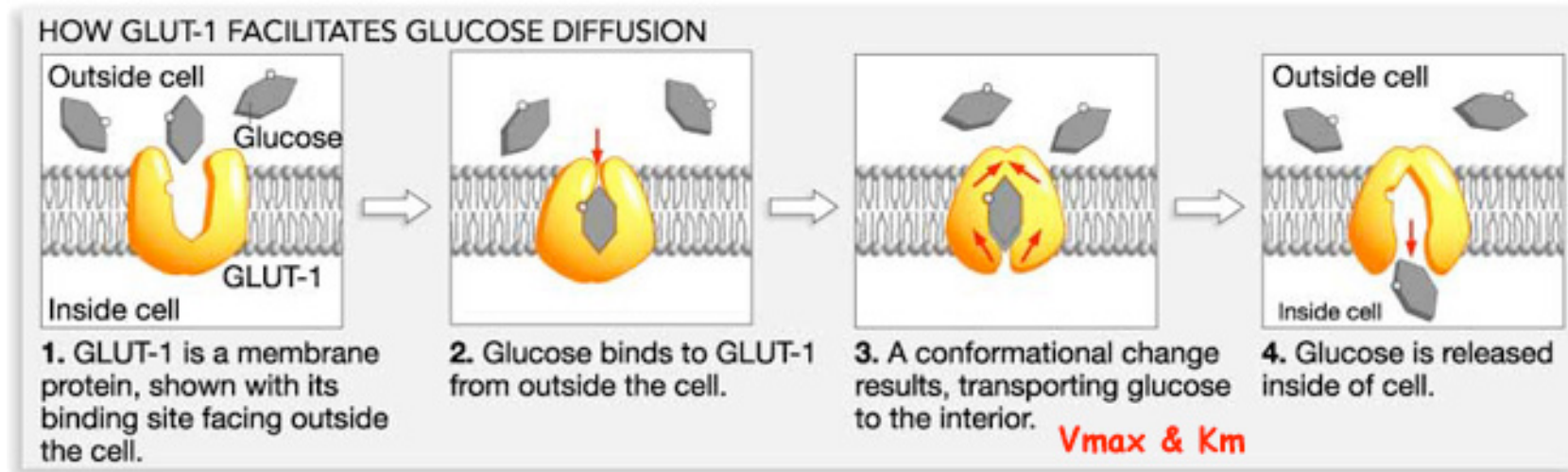
Tipo V

H^+ -ATPasi

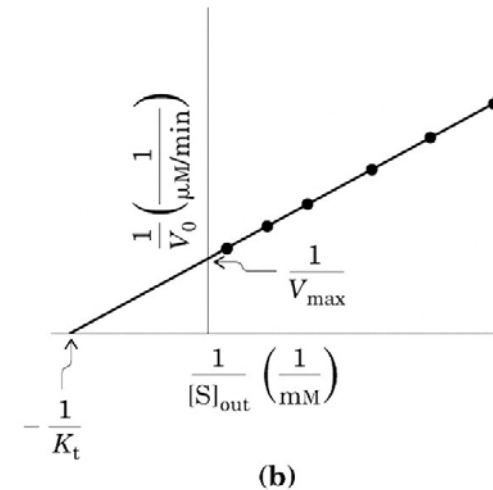
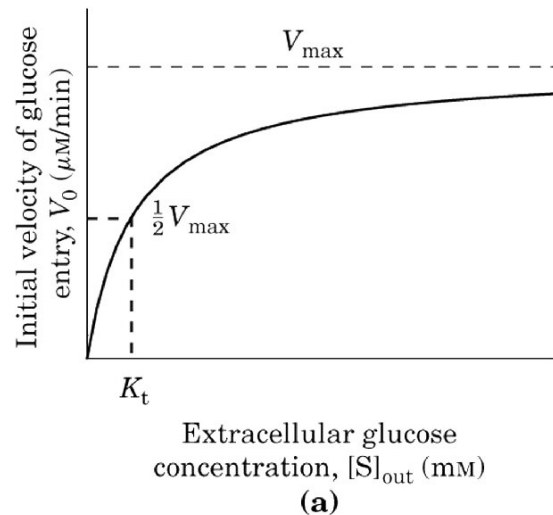
Trasportatori ABC

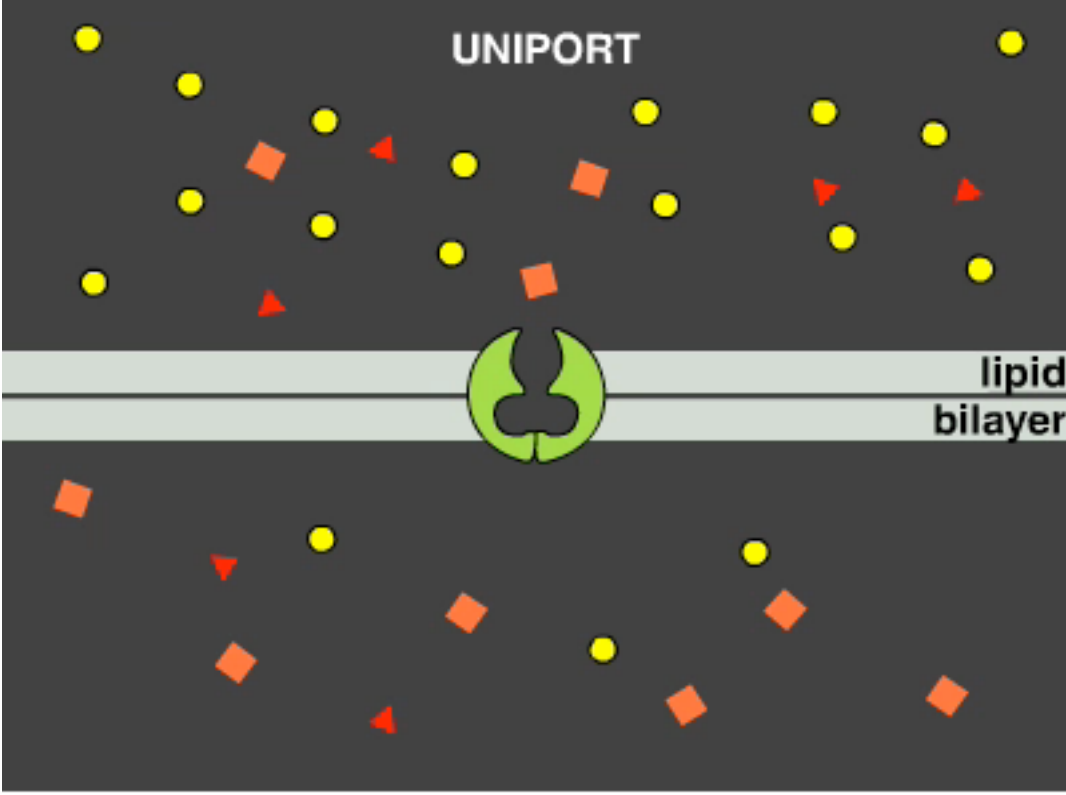
Regolatore della conduttanza transmembrana della
fibrosi cistica (CFTR)
Proteina della resistenza multipla ai farmaci (MRP-1)
Anioni organici (MRP-2)

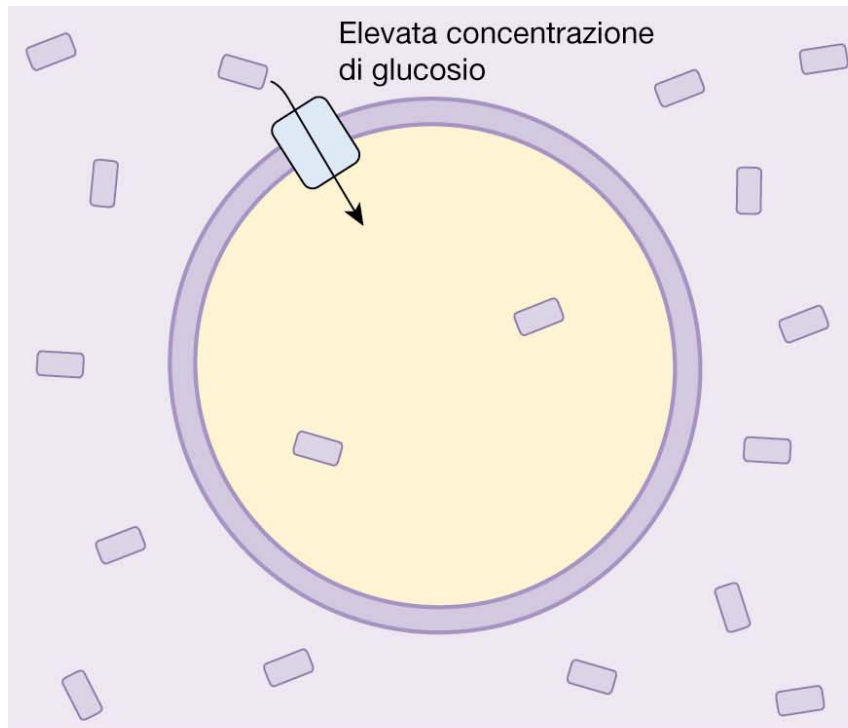




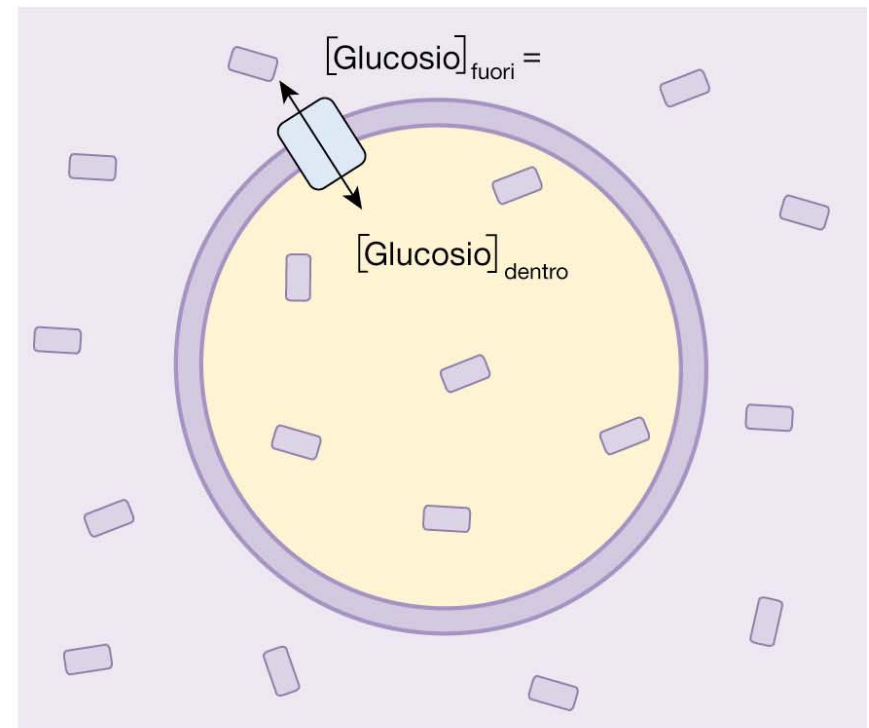
Kinetics of facilitated diffusion



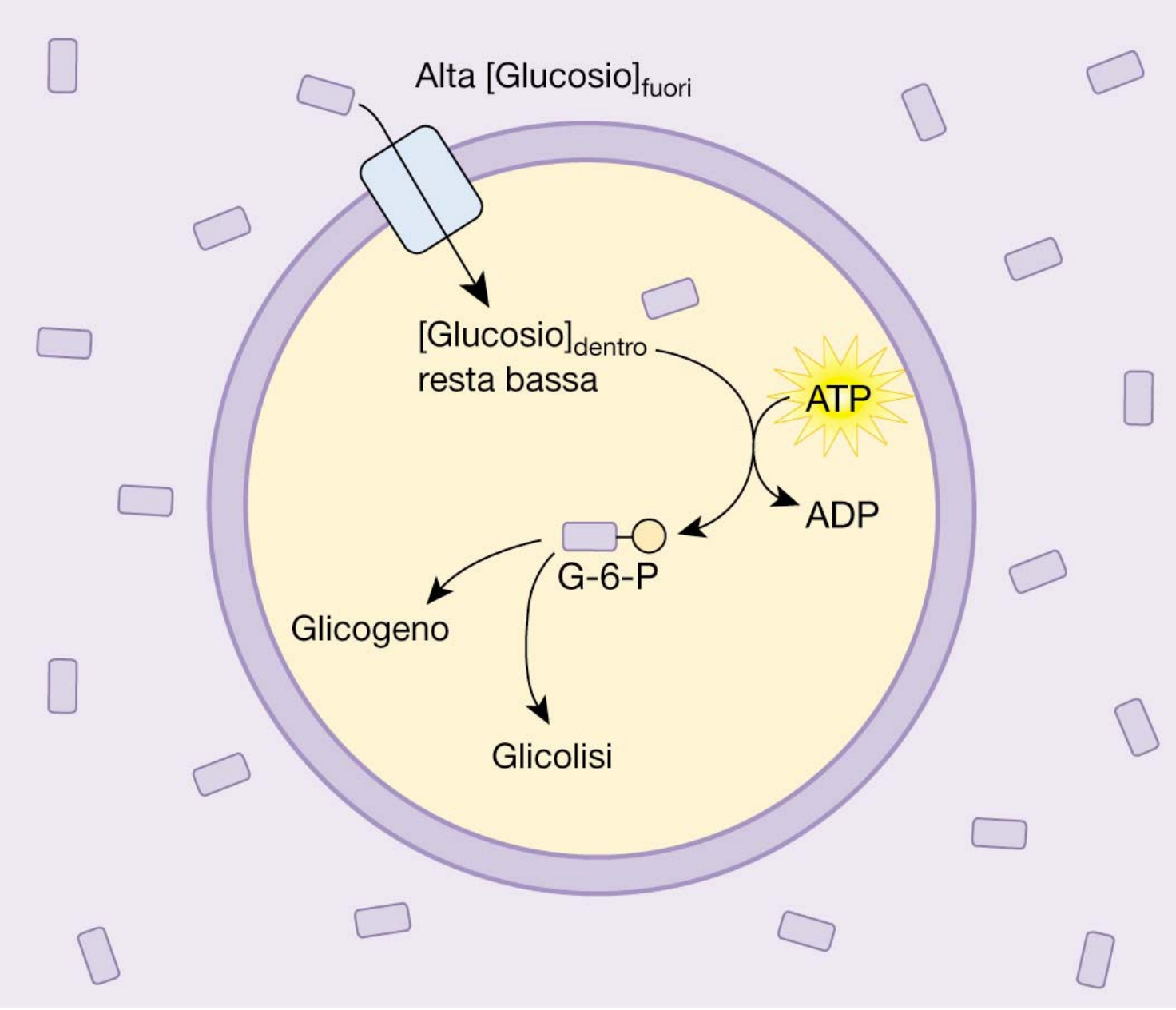


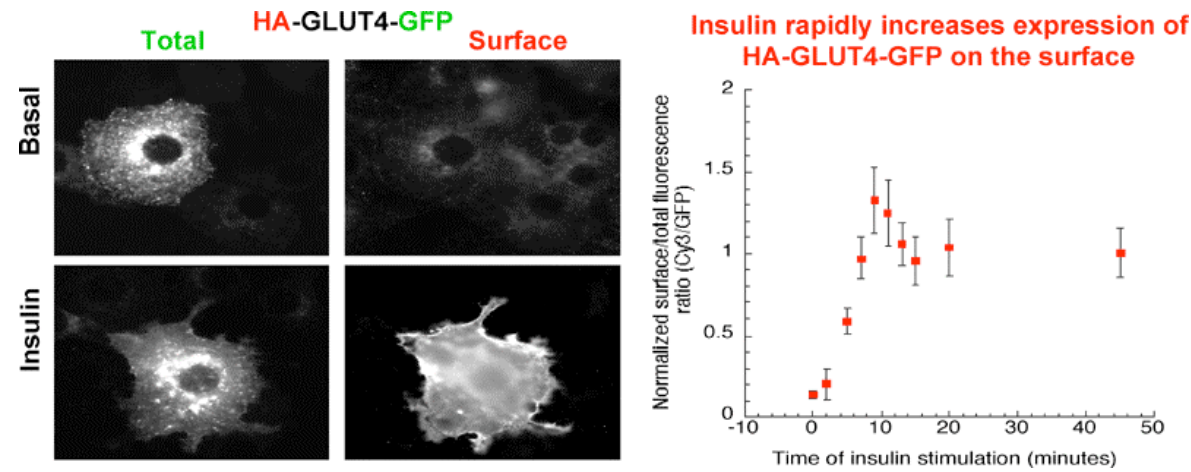


La **diffusione facilitata** porta glucosio nella cellula lungo il gradiente di concentrazione



La diffusione si arresta all'equilibrio, quando la concentrazione interna ed esterna di glucosio sono uguali





Insulin and the regulation of glucose transporters

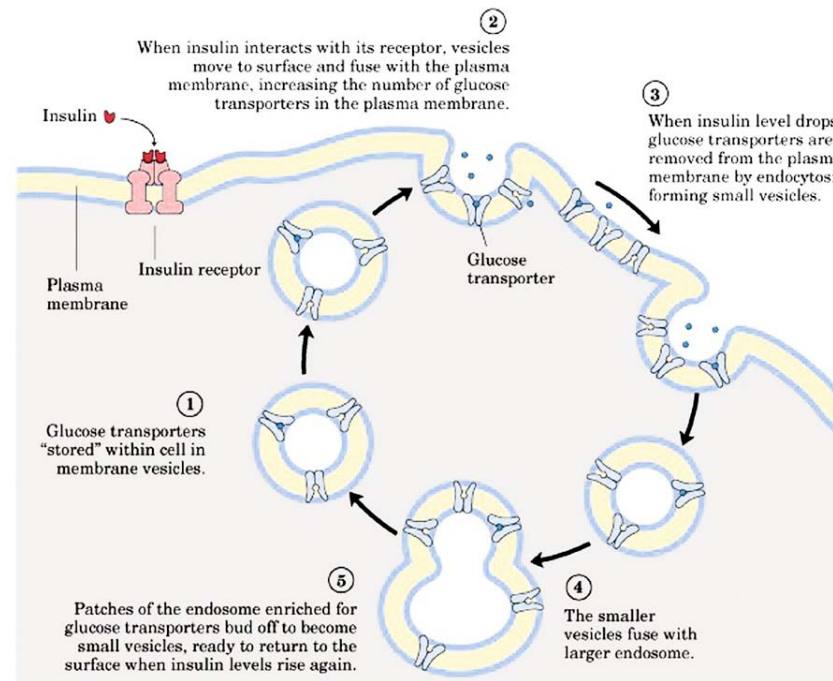


Table 1 Summary of the properties of the glucose transporters

Transporter	Type	Tissue distribution	Kinetic properties	Biological role	Disorder
SGLT1	Na ⁺ -linked secondary active transport	Intestinal mucosa, pars recta of renal proximal tubule	$K_m \sim 0.2$ mmol/L $V_{max} \sim 4$ μ mol/min per mg protein	Intestinal glucose absorption, renal reabsorption	Glucose/galactose malabsorption
SGLT2	Na ⁺ -linked secondary active transport	First part of renal proximal tubule	$K_m \sim 10$ mmol/L $V_{max} \sim 10$ μ mol/min per mg protein	Major fraction of renal glucose reabsorption	Renal glycosuria
GLUT1	Facilitated transport	Widespread, highest levels in erythrocytes, vascular endothelium	$K_m \sim 20$ mmol/L	General basal glucose transport, transport across blood-brain barrier	Infantile seizures, developmental delay and hypoglycorrachia
GLUT2	Facilitated transport	Hepatocytes, pancreatic β -cells, basal membranes of intestinal mucosal and renal proximal tubular cells	$K_m \sim 40$ mmol/L	Intestinal absorption, renal reabsorption, pancreatic and hepatic control of glucose homeostasis	Fanconi-Bickel syndrome — hepatic and renal glycogen storage, renal proximal tubular defect
GLUT3	Facilitated transport	Neurons	$K_m \sim 10$ mmol/L	Glucose transport into neurons in brain	Not defined
GLUT4	Facilitated transport	Skeletal muscle, cardiac muscle, adipose tissue	$K_m \sim 3$ mmol/L	Insulin-dependent glucose transport	? Role in insulin resistance
GLUT5	Facilitated transport	Intestinal mucosa		Fructose absorption	None defined — deficiency does not appear to be cause of isolated fructose malabsorption

Tabella 1-3 Esempi di trasportatori della membrana plasmatica

Canali idrici

Acquaporine (AQP, varie isoforme)

Canali ionici

Na^+	Per ciascuno di ioni vi sono più che si differenzia la loro selettività conduttanza e n di regolazione (
K^+	
Ca^{2+}	
Cl^-	
Anioni	
Cationi	

Trasportatori di soluti

Uniporto

Glucosio (GLUT2)
Fruttosio (GLUT5)
Urea (UT-A1)
 Fe^{3+} (ferroportina/IREG-1)

Simporto

1Na^+ -glucosio (SGLT2)
 2Na^+ -glucosio (SGLT1)
 Na^+ -aminoacido (più trasportatori)
 Na^+ - Cl^- (NCC/TSC)
 Na^+ , 1K^+ , 2Cl^- (NKCC2)
 Na^+ - 3HCO_3^- (NBC1)
 3Na^+ - P_i (trasportatore dei fosfati tipo IIa)
 2Na^+ - 1I^- (NIS)
 Na^+ -acido biliare (NTCP, varie isoforme)
 3Na^+ -dicarbossilato (SDCT, varie isoforme)
 H^+ -oligopeptide (PepT e PHT, varie isoforme)
 H^+ - Fe^{3+} (DCT-1)
 K^+ - Cl^- (KCC, varie isoforme)

Antiporto

Na^+ - H^+ (NHE, varie isoforme)
 Cl^- - HCO_3^- (AE-1/ banda tre e pendrina)
 3Na^+ - Ca^{2+} (NCX, varie isoforme)
Anioni organici (OAT, più trasportatori per anioni diversi)
Cationi organici (OCT e OCTN, varie isoforme)

ATPasi per il trasporto di ioni

Tipo P

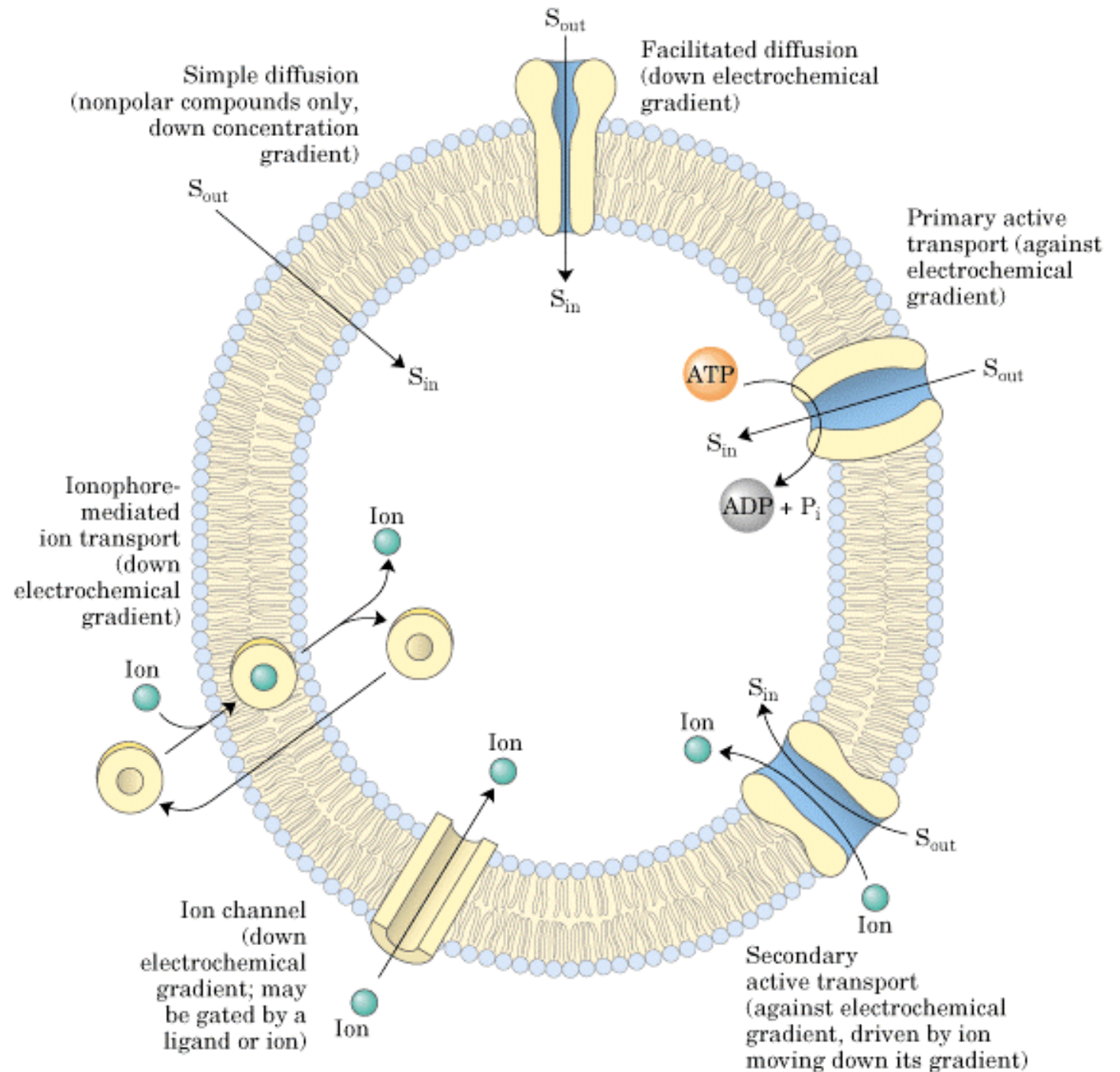
Na^+ , K^+ -ATPasi
 H^+ , K^+ -ATPasi
 H^+ , Ca^{2+} -ATPasi (PMCA)

Tipo V

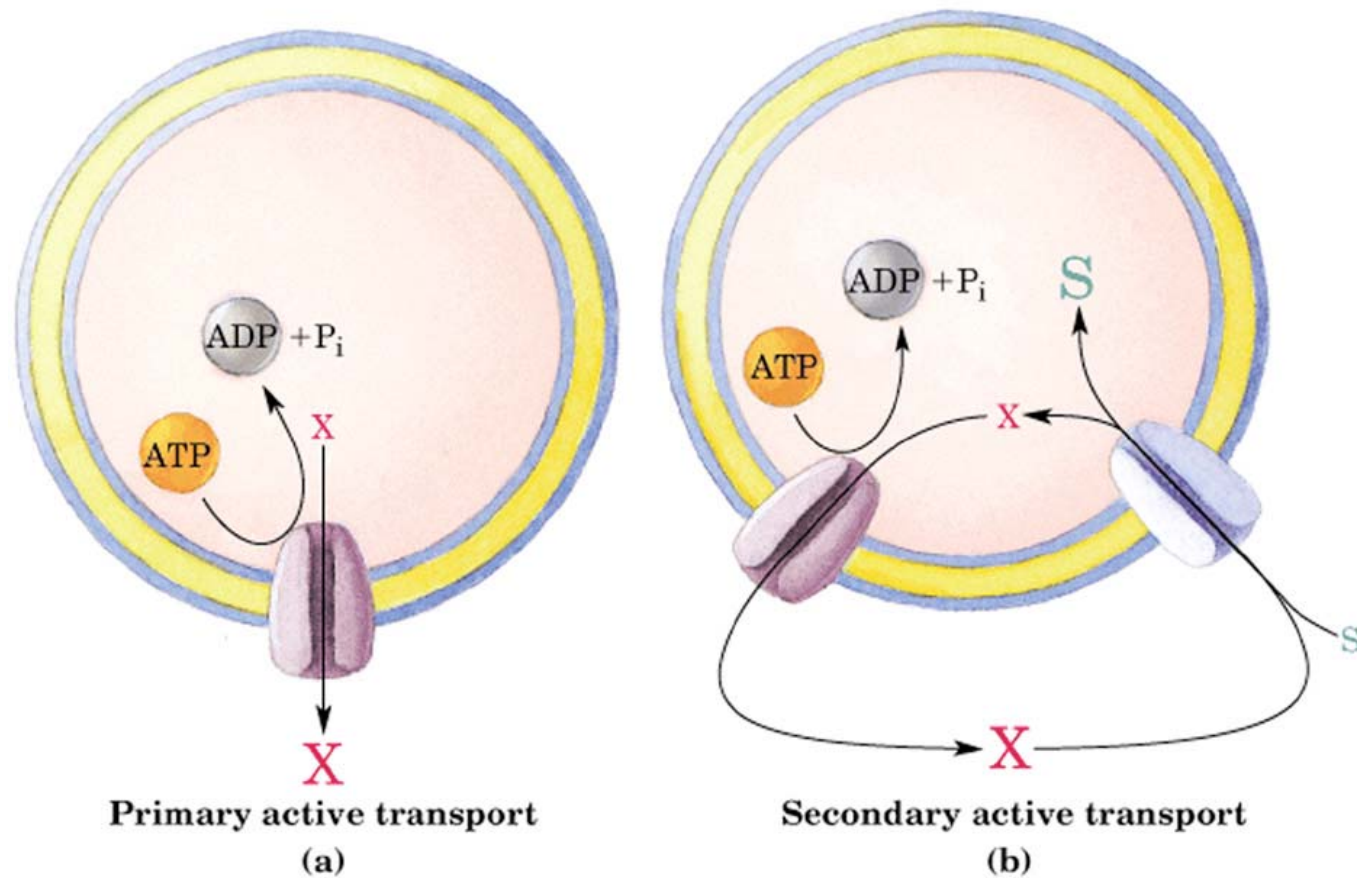
H^+ -ATPasi

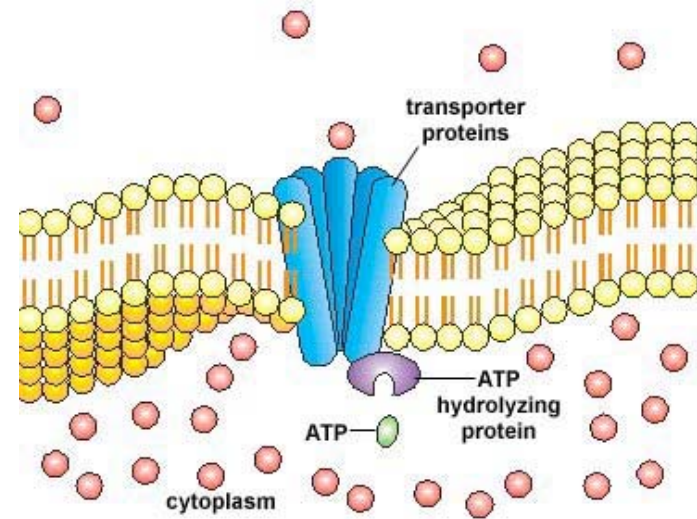
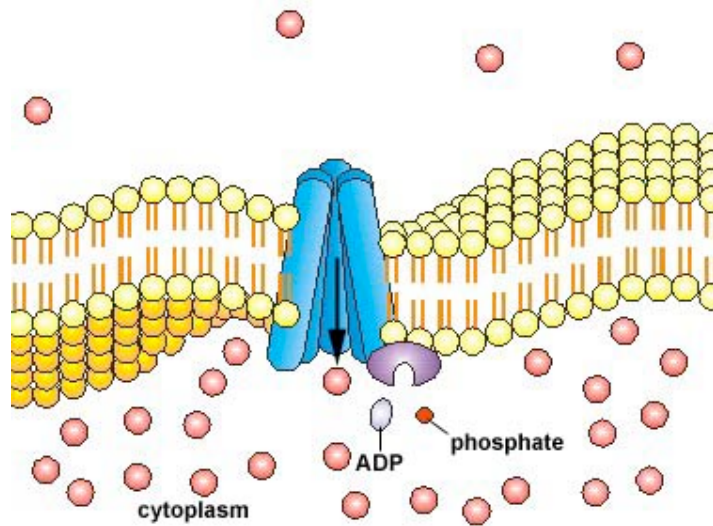
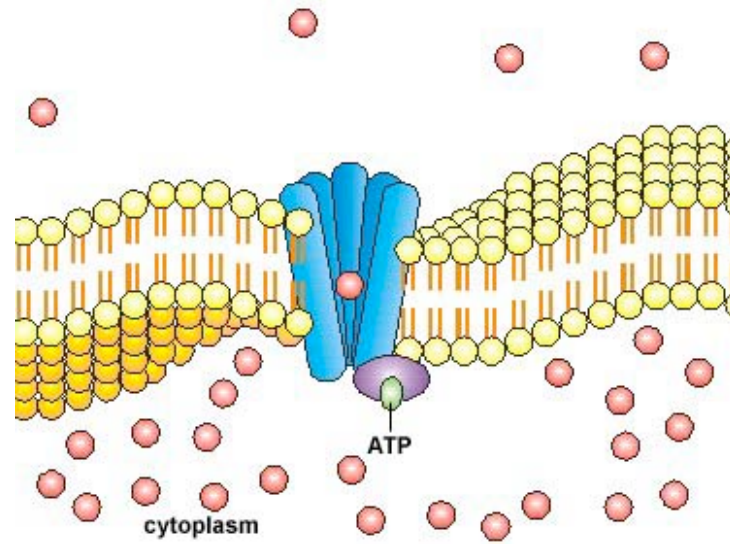
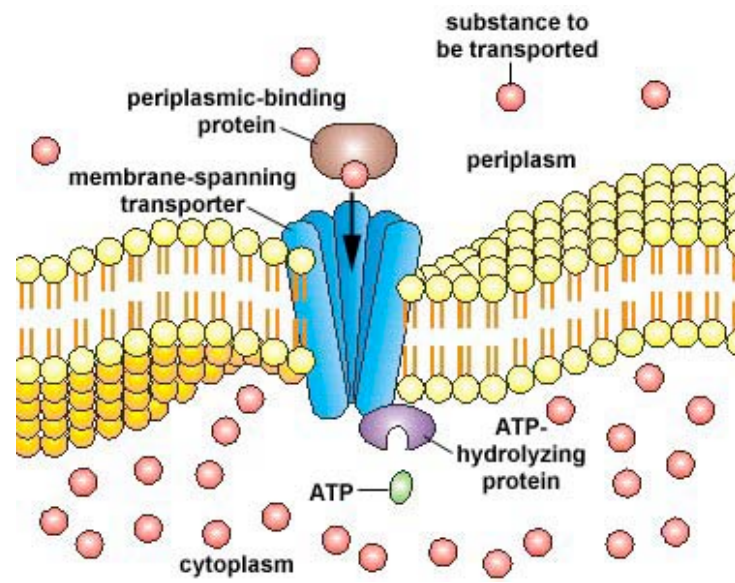
Trasportatori ABC

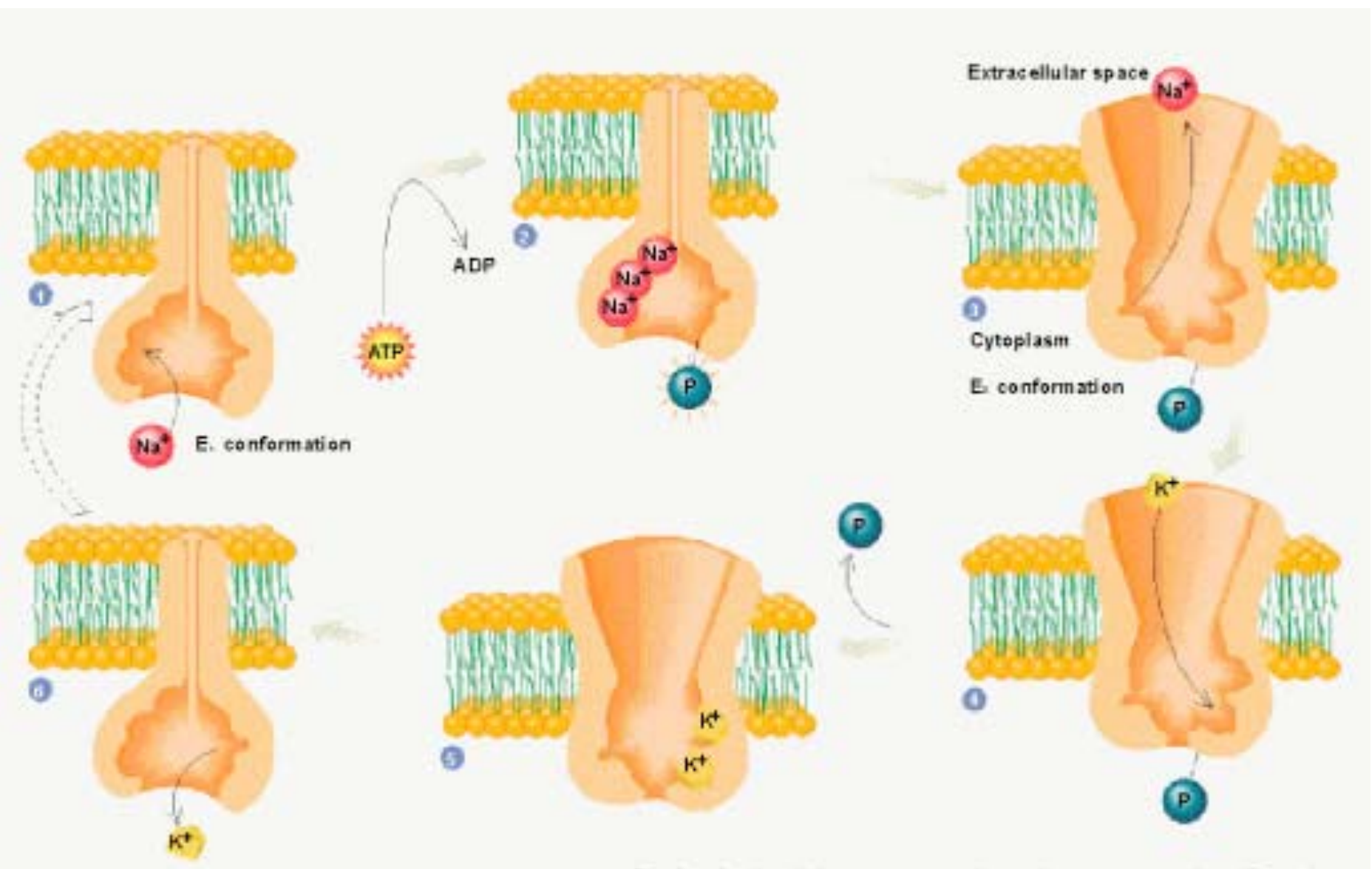
Regolatore della conduttanza transmembrana della
fibrosi cistica (CFTR)
Proteina della resistenza multipla ai farmaci (MRP-1)
Anioni organici (MRP-2)

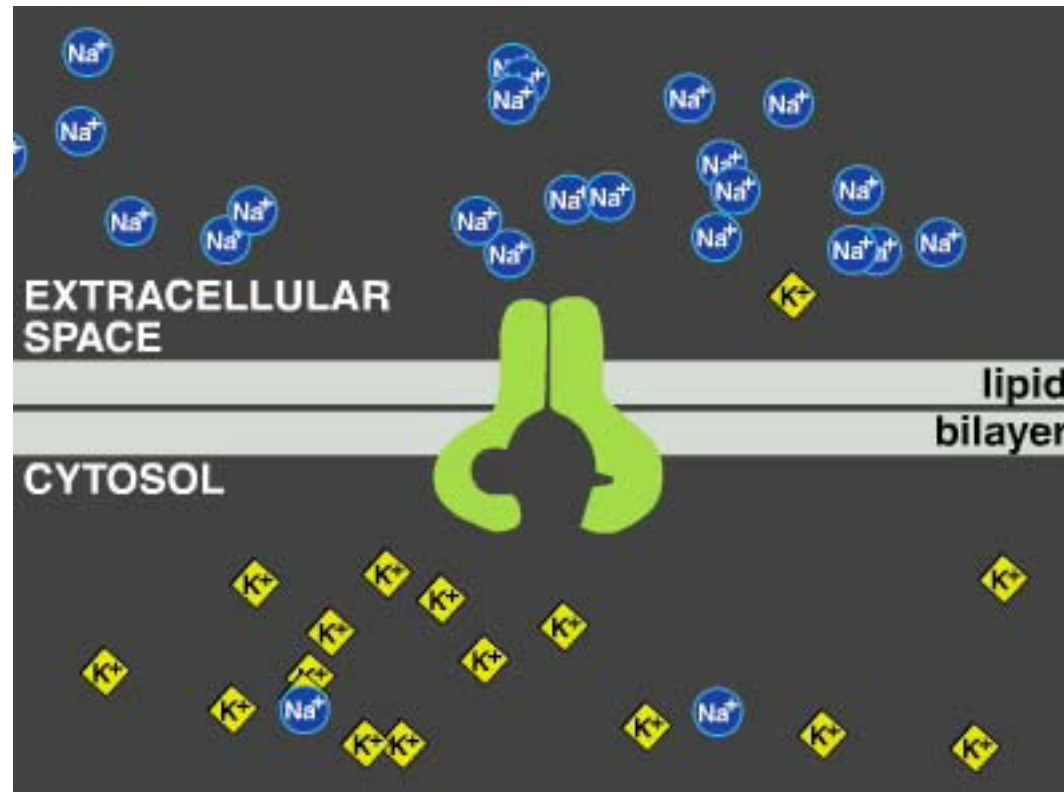


Two kinds of active transport



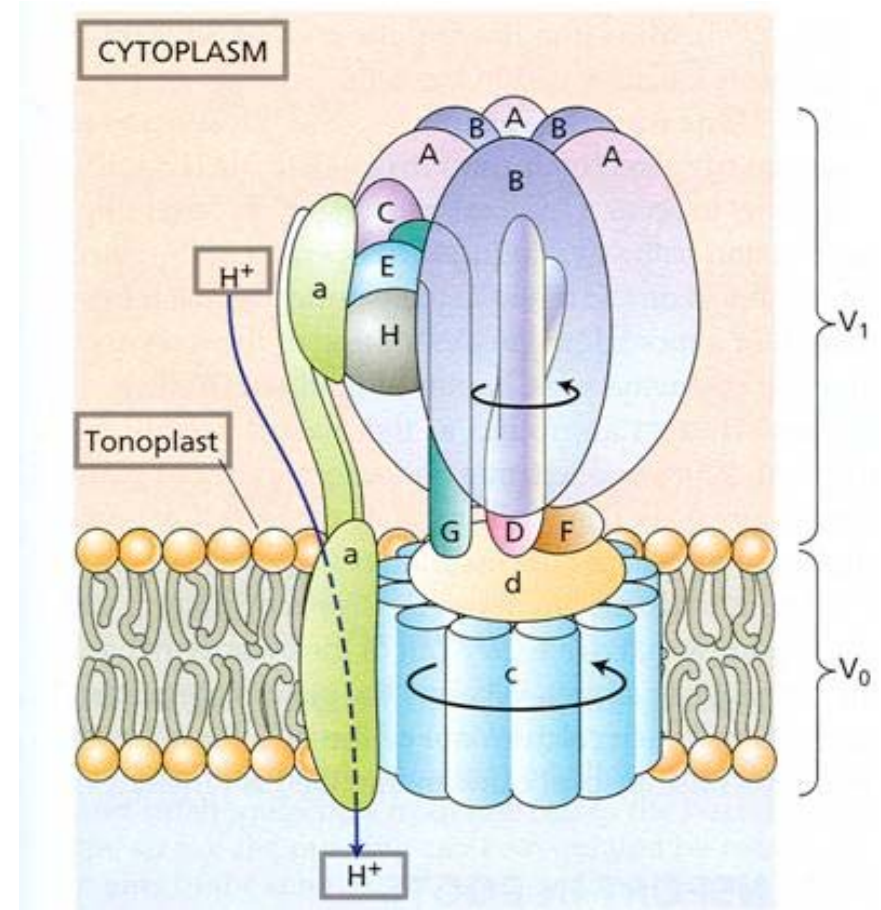
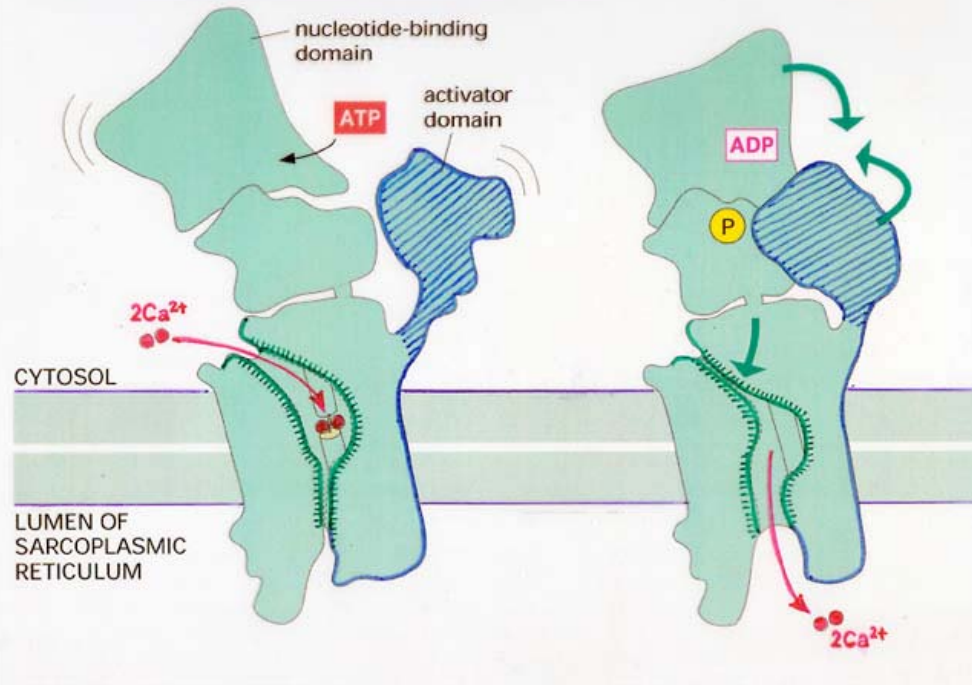


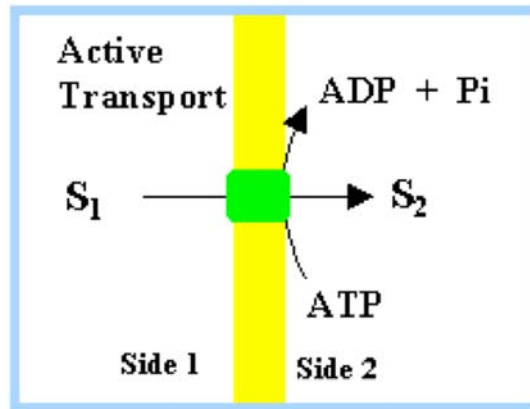




Transport of calcium by a Ca^{2+} pump

Fig. 12-6





(Na⁺, K⁺)-ATPase

In plasma membranes of most animal cells, is an antiport ion pump. It catalyzes ATP-dependent transport of Na⁺ out of a cell in exchange for K⁺ entering the cell.

(H⁺, K⁺)-ATPase

Involved in acid secretion in the stomach, is an antiport pump. It catalyzes ATP-dependent transport of H⁺ out of the gastric parietal cell (toward the stomach lumen) in exchange for K⁺ entering the cell.

Ca⁺⁺-ATPases

In endoplasmic reticulum (ER) and plasma membranes of many cells, catalyze ATP-dependent transport of Ca⁺⁺ away from the cytosol, into the ER lumen or out of the cell. Some evidence indicates that these pumps may be antiporters, transporting protons in the opposite direction. Ca⁺⁺-ATPase pumps function to keep cytosolic [Ca⁺⁺] low, allowing Ca⁺⁺ to serve as a signal.