Meccanismi di trasporto attraverso la membrana cellulare

Tutte le cellule del nostro organismo, pur presentando differenze strutturali e funzionali, sono dotate di una membrana plasmatica. Così come la cute separa il corpo umano dall'ambiente esterno, la membrana cellulare isola l'ambiente intracellulare da quello extracellulare. Oltre a definire i confini della cellula, la membrana plasmatica costituisce una barriera selettiva, capace di regolare il passaggio di specie chimiche tra l'interno e l'esterno della cellula. Questa funzione è essenziale per il mantenimento dell'omeostasi cellulare, ovvero la stabilità dell'ambiente biochimico intracellulare, anche in presenza di stimoli esterni o cambiamenti metabolici. L'utilizzo di molecole di fondamentale importanza per l'espletamento delle funzioni cellulari (ossigeno, glucosio, amminoacidi, etc.) e l'accumulo di prodotti di scarto (anidride carbonica, urea, ammoniaca, ecc.) tendono a modificare la composizione biochimica dell'ambiente intracellulare e dei compartimenti subcellulari. I sistemi di trasporto di membrana devono dunque operare costantemente per creare o preservare le condizioni ottimali di ciascun compartimento. Tra i vari sistemi di trasporto, quelli che riguardano gli ioni inorganici assumono particolare rilevanza nel mantenimento dell'omeostasi cellulare. Gli ioni inorganici che possono attraversare la membrana sono numerosi; tra i più rilevanti si annoverano Na^+, K^+, Ca^{2+}, H^+, Mg^{2+}, Cl^- e HCO_3^-. Il trasporto di questi ioni attraverso la membrana risulta essenziale per il mantenimento dell'omeostasi cellulare poiché la diseguale distribuzione di tali ioni tra il compartimento intracellulare e quello extracellulare rappresenta il presupposto per numerosi processi cellulari. In particolare, i gradienti ionici influenzano sia le funzioni cellulari di base, tra cui il mantenimento dell'equilibrio osmotico, la regolazione del pH e dell'attività enzimatica, sia funzioni altamente specializzate, come la genesi e la propagazione dei segnali elettrici e la contrazione muscolare.

Modalità di trasporto attraverso la membrana cellulare

Il trasferimento di molecole e ioni attraverso la membrana plasmatica può avvenire secondo diversi meccanismi; alcuni governati da leggi chimiche e fisiche senza il coinvolgimento di proteine di membrana e consumo di energia, altri invece coinvolgono costituenti di membrana e possono avvenire con o senza dispendio energetico.

Si possono pertanto distinguere due grandi categorie di trasporti:

1. **Trasporti in forma libera**, in cui le molecole vengono trasportate per semplice diffusione, senza l'intervento di proteine di membrana e senza dispendio energetico.
2. **Trasporti mediati**, nei quali il passaggio delle sostanze avviene tramite specifiche proteine di membrana (carrier o canali) e possono avvenire secondo gradiente di concentrazione (diffusione facilitata) o contro gradiente di concentrazione, in quest'ultimo caso con consumo diretto o indiretto di energia metabolica (trasporto attivo primario e secondario).

Accanto ai suddetti meccanismi, si annoverano anche i **meccanismi di trasporto vescicolare** che, pur non implicando una vera permeazione del doppio strato fosfolipidico, rappresentano modalità fondamen-

tali di scambio tra la cellula e l'ambiente extracellulare. In particolare, l'**endocitosi** consente di internalizzare componenti della matrice extracellulare tramite invaginazione della membrana plasmatica e formazione di vescicole intracellulari mentre l'**esocitosi** consente l'escrezione o la secrezione di materiale intracellulare mediante fusione di vescicole intracellulare con la membrana plasmatica.

Trasporti in forma libera

I trasporti in forma libera attraverso la membrana plasmatica comprendono la **diffusione semplice e l'osmosi**. Entrambi sono processi passivi, ovvero non richiedono energia metabolica e avvengono secondo gradiente di concentrazione.

Diffusione semplice

In generale, la diffusione semplice è un fenomeno fisico mediante il quale le particelle presenti in fase liquida tendono a distribuirsi uniformemente nello spazio disponibile, spostandosi da una regione a più alta concentrazione verso una a concentrazione più bassa. Questo movimento è determinato dalla energia cinetica delle particelle che si muovono in modo casuale per agitazione termica.

Per comprendere al meglio come il processo della diffusione avvenga si immagini la seguente condizione sperimentale (**Fig 1.1**): in una soluzione abbiamo inizialmente che il soluto è più concentrato (C_1) in un determinato volume (V_1) rispetto un volume (V_2) caratterizzato da una minore concentrazione di soluto (C_2).

Le molecole, animate da moto browniano, si spostano in modo casuale in entrambe le direzioni, ma il numero di particelle che migrano da V_1 a V_2 sarà inizialmente superiore a quello delle particelle che si muovono in direzione opposta. Si instaura così un **flusso netto di diffusione** del soluto diretto da V_1 a V_2. Con il progredire del processo la differenza di concentrazione tende progressivamente a ridursi. Quando si raggiunge l'equilibrio ($C_1 = C_2$), il flusso netto si annulla, pur permanendo il movimento casuale e bidirezionale delle particelle.

L'entità della diffusione è descritta dalla **legge di Fick**, che stabilisce una relazione quantitativa tra il flusso direzionale netto (F_d), il gradiente di concentrazione (C_1- C_2) e una costante di diffusione (K_d), che dipende da fattori quali la natura chimica della sostanza, la temperatura e le dimensioni molecolari:

$$\mathbf{F_d = K_d\,(C_1 - C_2)}$$

La legge di Fick si applica anche nel caso della **diffusione semplice attraverso la membrana cellulare.** Si consideri una molecola presente in concentrazione maggiore nel compartimento extracellulare rispetto a quello intracellulare (**Fig. 1.2**). Tale molecola tenderà a muoversi passivamente lungo il proprio gradiente di concentrazione, cioè dal compartimento a concentrazione maggiore verso quello a concentrazione minore.

Tuttavia, a differenza della diffusione semplice in un fluido, nel contesto biologico le molecole devono attraversare una struttura altamente selettiva e organizzata: il doppio strato fosfolipidico che caratterizza la membrana plasmatica. Pertanto, il flusso netto transmembrana non dipende solo dalla differenza di concentrazione ai due lati della membrana e dalle proprietà chimico fisiche del soluto, ma anche dal-

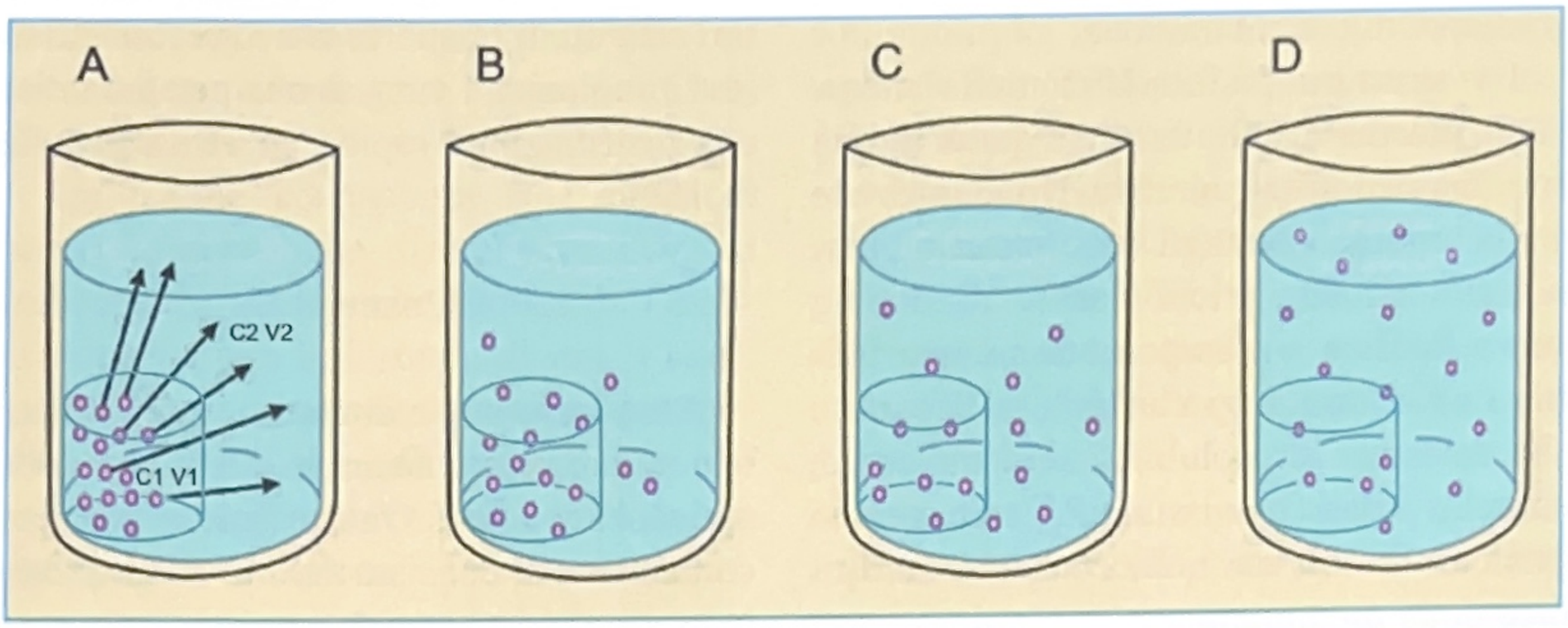


Figura 1.1. Schema del processo della diffusione semplice. Le particelle si spostano da un'area ad alta concentrazione a un'area a bassa concentrazione, distribuendosi uniformemente nel volume del liquido (dettagli nel testo).

la permeabilità della membrana alla specie chimica in oggetto.

Per questo motivo, nell'applicazione della legge di Fick alla diffusione attraverso la membrana cellulare, si introduce il concetto di **coefficiente di permeabilità membranale (P_x)**, che sostituisce il coefficiente di diffusione nel mezzo acquoso. P_x riflette la capacità di una determinata sostanza di **attraversare il doppio strato lipidico**, tenendo conto della sua solubilità nella membrana, della sua diffusività all'interno della stessa, e dello spessore del bilayer.

La legge di Fick diventa pertanto:

$$F_x = P_x(C_1 - C_2)$$

dove:

- F_x = flusso netto della sostanza x attraverso la membrana
- P_x = coefficiente di permeabilità della membrana per la sostanza x
- C_1 e C_2 = concentrazioni della sostanza sui due lati della membrana.

In questo modello, un maggior coefficiente di permeabilità (P_x) comporta un flusso più rapido; al contrario un basso coefficiente di permeabilità rende quasi nullo il flusso, anche in presenza di un elevato

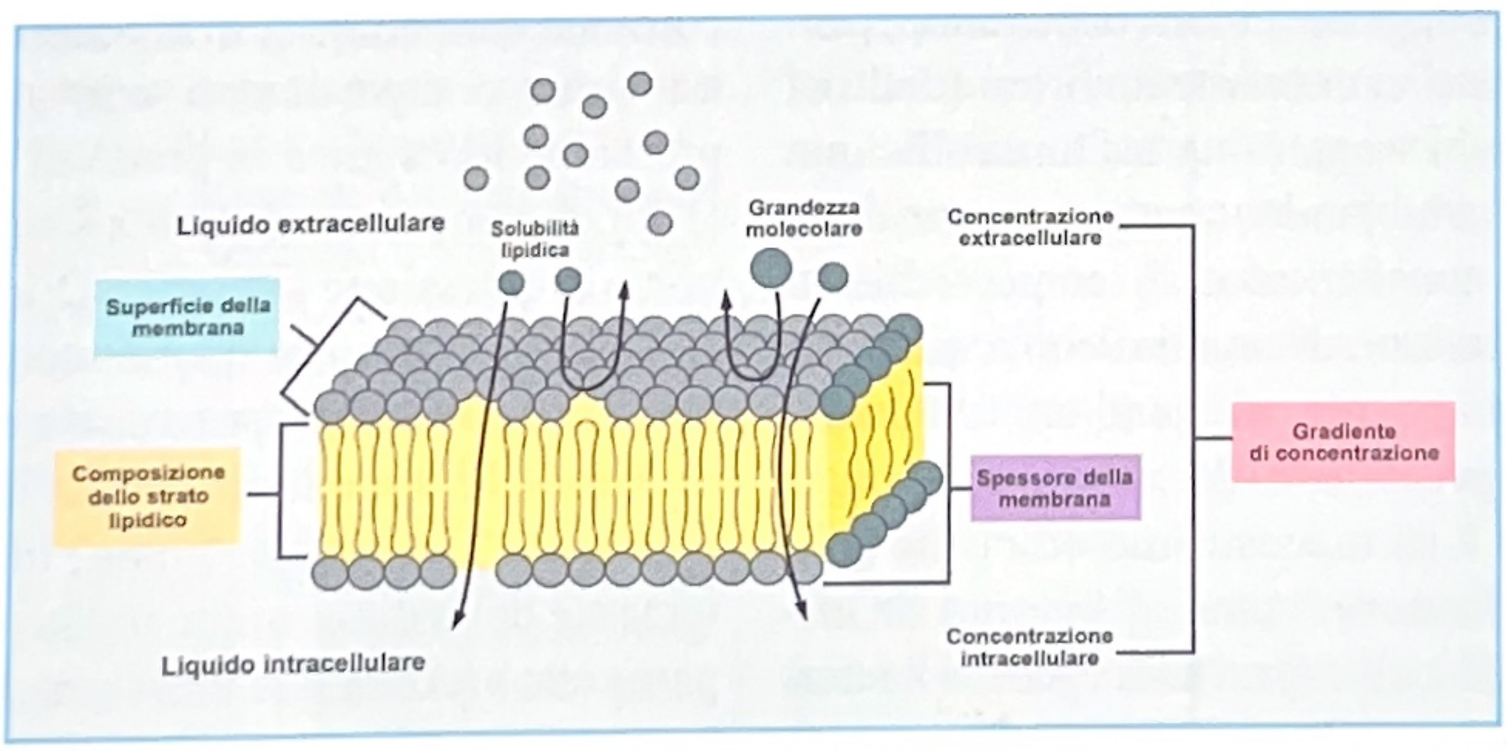


Figura 1.2. Rappresentazione schematica della diffusione semplice attraverso la membrana plasmatica.

Canali ionici

Alcune cellule dell'organismo umano vengono definite "eccitabili" per le loro capacità di generare e propagare rapidamente segnali elettrici in risposta a specifici stimoli. Le cellule eccitabili comprendono i neuroni, le cellule muscolari (scheletriche, cardiache e lisce) e alcune cellule endocrine. Le loro proprietà "elettriche" sono alla base di funzioni fondamentali come la trasmissione nervosa, la contrazione muscolare e la secrezione regolata. Se prendiamo in considerazione i neuroni, il flusso delle informazioni che essi trasmettono si avvale di segnali elettrici e chimici. Questi segnali, siano essi potenziali d'azione, potenziali sinaptici o potenziali di recettore sono tutti dovuti a variazioni transitorie dei flussi di corrente attraverso la membrana cellulare. Tali correnti sono dovute a flussi di ioni positivi o negativi attraverso i canali ionici presenti sulla membrana cellulare.
Come si è già accennato nel capitolo precedente, uno ione può attraversare la membrana plasmatica grazie a fenomeni di diffusione passiva attraverso i canali ionici oppure mediante meccanismi di trasporto mediato da carrier, che può avvenire anche contro gradiente di concentrazione (trasporto attivo primario e secondario). Tuttavia, tra i meccanismi in grado di generare flussi ionici di transmembrana un ruolo di primo piano spetta ai canali ionici, macromolecole glicoproteiche spesso formate da diverse subunità. Queste proteine canale si estendono attraverso il doppio strato fosfolipidico mettendo in contatto l'ambiente acquoso del citoplasma con quello extracellulare. Il poro idrofilo che li caratterizza assicura il transito degli ioni ad altissima velocità e senza dispendio energetico, secondo il gradiente chimico ed elettrico. Queste caratteristiche rendono i canali ionici la struttura specificamente deputata alla genesi dei segnali elettrici nelle cellule eccitabili benché i canali ionici svolgano un ruolo fondamentale anche nelle cellule non eccitabili.

I canali ionici sono caratterizzati da selettività ionica

Uno dei tratti distintivi dei canali ionici è la loro elevatissima velocità di conduzione associata a una **selettività**, di entità variabile, per una determinata specie ionica.

Per selettività ionica dei canali si intende la capacità di selezionare e permettere il passaggio preferenziale di uno o pochi tipi di ioni. Alcuni canali presentano un'elevatissima selettività ionica, come nel caso dei canali voltaggio-dipendenti che sono altamente selettivi per Na^+, K^+, Ca^{2+} e Cl^-, la cui denominazione riflette la specie ionica che essi trasportano. Altri canali, come quelli attivati da ligandi, mostrano una minore selettività, consentendo il passaggio di più specie ioniche (ad esempio, Na^+, K^+ e Ca^{2+}). Inizialmente si ipotizzò che la selettività ionica fosse dovuta esclusivamente alle dimensioni degli ioni.

Questa ipotesi si è rivelata però non adeguata a spiegare il fenomeno della selettività in quanto, ad esempio, il raggio ionico dello ione Na^+ è inferiore a quello del K^+ ma molti canali ionici sono altamente selettivi per il K^+ e praticamente impermeabili al Na^+. La spiegazione della selettività non risiede pertanto nella dimensione ionica "nuda", ma piuttosto nella struttura idratata dello ione e dall'interazione energetica dello ione con il filtro di selettività, una specifica regione del canale di grande importanza funzionale.

Come noto, gli ioni in soluzione sono

circondati da una **nuvola di idratazione**. Ioni più piccoli, come il Na^+, presentano una carica più densamente concentrata, la quale attrae un maggior numero di molecole d'acqua, aumentando di fatto il volume dello ione idratato. Pertanto, sebbene il Na^+ sia più piccolo in termini di raggio ionico, la sua maggiore idratazione può renderlo meno compatibile con il poro del canale rispetto al K^+.

Anche considerando le dimensioni dello ione circondato da molecole di acqua, il meccanismo alla base della selettività dipende da complesse interazioni fisico-chimiche tra la struttura idratata dello ione e specifiche regioni del canale che costituiscono il ***filtro di selettività*** (**Fig. 2.1**). Il filtro di selettività è determinato da residui amminoacidici polari che stabiliscono legami transitori con lo ione, facilitando la sua disidratazione parziale e il successivo passaggio attraverso il canale, sotto l'azione del gradiente elettrochimico. Tali legami di natura elettrostatica, benché estremamente transitori (nell'ordine di meno di un microsecondo), risultano sufficienti a determinare una selezione precisa.

La selettività ionica costituisce un esempio di ingegneria molecolare naturale, in cui convergono in modo estremamente preciso elementi di geometria spaziale, chimica delle interazioni non covalenti e principi termodinamici. All'interno del filtro di selettività, le interazioni elettrostatiche e di coordinazione tra gli ioni e i gruppi funzionali amminoacidici sono finemente ottimizzate per sostituire, con un costo energetico minimo, la corona di acqua persa al momento dell'ingresso dell'ione nel poro. Questa compensazione energetica consente non solo il riconoscimento specifico degli ioni in base a carica, raggio ionico e stato di idratazione, ma anche una

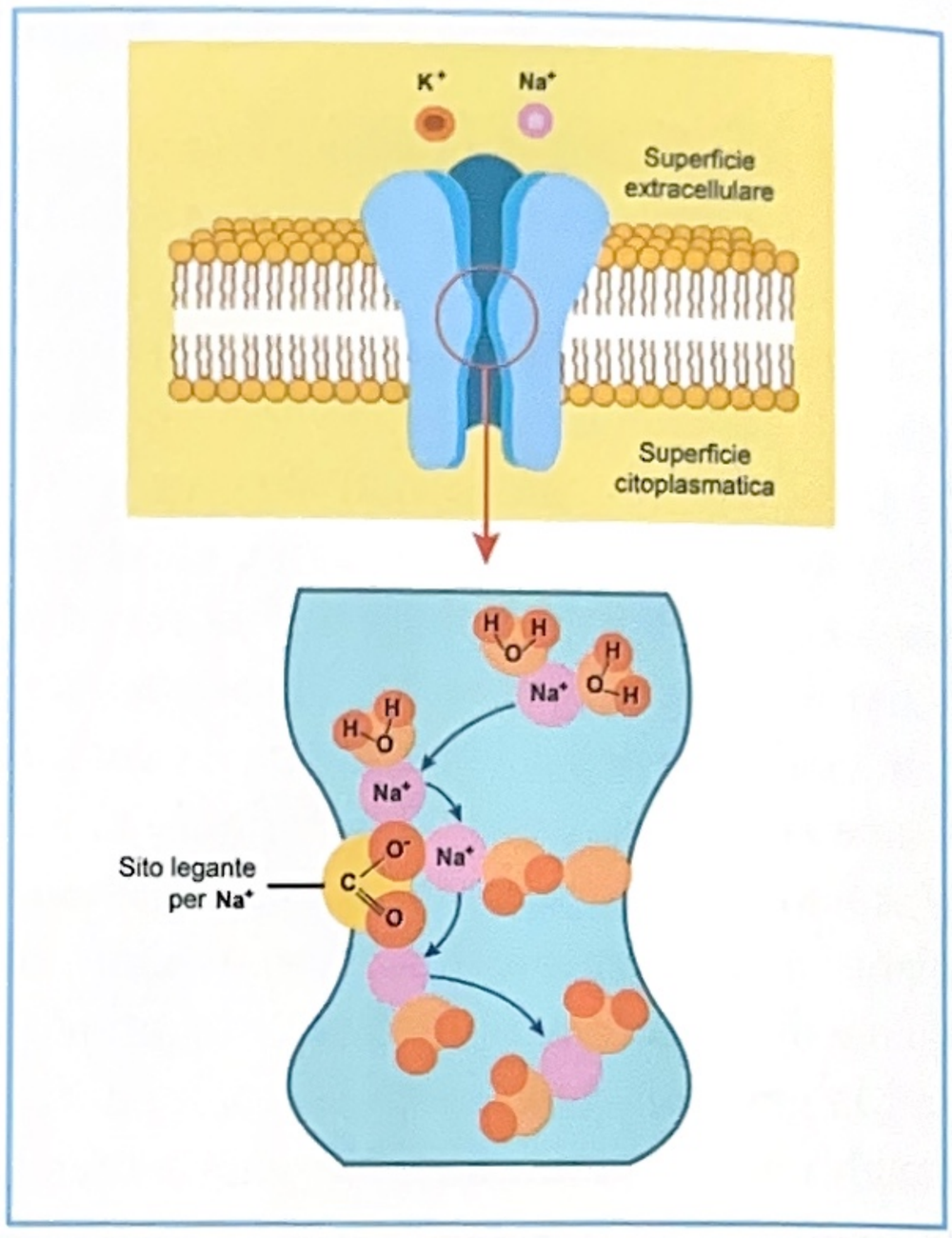


Figura 2.1. Selettività dei canali ionici. Gli ioni nell'attraversare un canale interagiscono con residui amminoacidici che delimitano il poro (filtro di selettività) dopo aver lasciato la corona di molecole di acqua (nuvola di idratazione) che lo circondano. Queste interazioni sono più o meno forti a seconda dello ione considerato.

conduzione altamente efficiente, selettiva e rapida, essenziale per determinare le variazioni del potenziale di membrana a riposo che si determinano in numerosi processi fisiologici.

I canali ionici sono caratterizzati da proprietà di gating

Le cellule eccitabili possono esprimere un corredo di canali ionici molto ampio e diversificato da un punto di vista strutturale e funzionale (oltre 400 geni codificano per subunità dei canali ionici). Molti canali ionici sono caratterizzati da proprietà di ***gating***. Con il termine gating (cancello) si indica il meccanismo che governa le transizioni conformazionali del canale tra lo

stato chiuso e lo stato aperto, che controlla il transito degli ioni.

È bene sottolineare che non tutti i canali ionici posseggono proprietà di gating ed è pertanto possibile distinguere i canali ionici in due grandi classi: i **canali passivi** (senza proprietà di gating) e quelli ad **accesso variabile** (con proprietà di gating).

I canali passivi svolgono un ruolo fondamentale nel determinare il potenziale di membrana a riposo e lasciano passare flussi di corrente solo in funzione del gradiente elettrochimico.

I canali ad accesso variabile (si veda la **Fig. 1.7**, Capitolo 1.1) sono caratterizzati da proprietà di gating e possono assumere almeno due stati conformazionali, chiuso e aperto, che corrispondono a modificazioni della conformazione della proteina canale.

I principali stimoli che possono determinare l'attivazione dei canali ionici sono: 1) le variazioni del potenziale di membrana; 2) il legame di una molecola chimica alla proteina canale. Si distinguono, pertanto, **canali voltaggio-dipendenti** e **canali regolati da ligando,** che si identificano prevalentemente con i cosiddetti recettori ionotropici per i neurotrasmettitori. Esistono, inoltre, **canali regolati da stimoli meccanici** (pressione, stiramento) nei quali l'attivazione del canale dipende dall'energia meccanica applicata sulla membrana plasmatica che, tramite il citoscheletro, si trasmette al canale determinando una variazione del suo stato conformazionale e funzionale.

Sebbene i meccanismi di gating voltaggio-dipendente e ligando-dipendente non siano esclusivi, nella maggior parte dei casi i canali ionici adottano preferenzialmente uno dei due come modalità principale di attivazione. Quando entrambi i meccanismi coesistono si osserva solitamente una gerarchia funzionale, in cui uno dei due meccanismi di gating esercita un'influenza predominante sull'apertura del canale.

Prima di addentrarci nello studio delle proprietà di gating dei canali ionici è utile analizzare la natura molecolare e l'organizzazione strutturale dei vari canali ionici.

Struttura dei canali ionici

La comprensione dei meccanismi funzionali che regolano l'attività dei canali ionici richiede una solida conoscenza della loro architettura molecolare. Lo studio della struttura tridimensionale di queste complesse proteine integrali di membrana è stato reso possibile dall'impiego della cristallografia a raggi X, metodologia largamente impiegata con successo per lo studio delle proteine solubili. Un punto di svolta fondamentale nello studio della struttura dei canali voltaggio dipendenti è stato raggiunto nel 1998 quando fu ottenuta, nel laboratorio di R. Mackinnon, la prima immagine cristallografica di un canale del K^+ batterico, il canale KcsA. Grazie agli sviluppi della cristallografia a raggi X e della criomicroscopia elettronica, oggi disponiamo di dati strutturali ad alta risoluzione per un numero crescente di canali ionici. I canali ionici sono grandi proteine di transmembrana, organizzate tridimensionalmente in modo tale da formare un poro idrofilo che attraversa la membrana da parte a parte. Le subunità costituenti il poro possono essere identiche o diverse tra loro, e in molti casi esistono subunità accessorie che modulano l'espressione del canale, ne facilitano il corretto targeting alla membrana cellulare o influenzano le cinetiche di apertura e chiusura.

Le prime informazioni strutturali sui

Potenziale di membrana

La comprensione delle proprietà fondamentali delle cellule eccitabili rappresenta un prerequisito imprescindibile per un'analisi accurata e sistematica delle funzioni dei tessuti e dei sistemi a cui tali cellule appartengono. Nel caso del sistema nervoso, le proprietà di base degli elementi costitutivi, i neuroni, sono sostanzialmente condivise tra i diversi tipi neuronali. Di conseguenza, la specificità e la complessità delle funzioni nervose derivano principalmente dal numero e dalle modalità di organizzazione delle connessioni sinaptiche che si instaurano tra i neuroni stessi.Tra queste proprietà comuni, un ruolo centrale è rivestito dalla capacità dei neuroni, analogamente a tutte le cellule eccitabili, di generare segnali elettrici a livello della membrana plasmatica, fenomeno noto come elettrogenesi. Questa capacità è resa possibile grazie alla presenza di differenze di concentrazione ionica tra i compartimenti intracellulare ed extracellulare, che generano gradienti elettrochimici assimilabili, per analogia, a "batterie biologiche". I gradienti ionici, attivamente mantenuti attraverso la membrana plasmatica, forniscono l'energia necessaria per la generazione e la modulazione dei segnali elettrici, che si realizzano mediante l'attività di specifici canali ionici. Tali segnali consistono in modificazioni transitorie dello stato di polarizzazione elettrica della membrana che, nella maggior parte delle cellule (in assenza di stimoli) si mantiene stabile e prende il nome di potenziale di membrana a riposo. Questo potenziale è determinato da una distribuzione asimmetrica delle cariche elettriche ai due lati della membrana, per cui il versante citoplasmatico risulta più negativo rispetto a quello extracellulare. Nelle cellule nervose, tale potenziale di riposo si colloca generalmente in un intervallo compreso tra -60 e -70 mV.
In questo capitolo analizzeremo i meccanismi alla base dell'insorgenza del potenziale di membrana a riposo. Vedremo che tale caratteristica fondamentale delle cellule eccitabili è il risultato dell'interazione tra due fattori principali: la distribuzione asimmetrica degli ioni K^+, Na^+ e Cl^- tra i compartimenti intra- ed extra cellulare, oltre la presenza di specie proteiche anioniche presenti solo all'interno della cellula e non diffusibili attraverso la membrana; 2. La permeabilità selettiva della membrana stessa nei confronti delle specie ioniche. La diseguale distribuzione ionica è garantita da meccanismi di trasporto attivo che operano contro i gradienti elettrochimici, tra cui riveste un ruolo centrale la pompa Na^+/K^+-ATPasi. La diversa permeabilità della membrana ai diversi ioni è invece determinata dalla presenza di canali ionici passivi (sempre aperti). L'analisi di questi meccanismi ci consentirà di comprendere non solo come si stabilisce e si mantiene il potenziale di membrana a riposo, ma anche quale ruolo funzionale esso svolga nelle cellule eccitabili. Vedremo inoltre come le proprietà elettriche passive dei neuroni influenzano le variazioni dei segnali elettrici nel tempo e nello spazio.

I segnali elettrici nelle cellule eccitabili consistono in modificazioni transitorie dello stato di polarizzazione elettrica della membrana plasmatica, definito **potenziale di membrana a riposo**.

Quando s'inserisce la punta sottile di un microelettrodo (costituito da un sottile capillare di vetro riempito di soluzione fisiologica e collegato a un voltmetro), all'interno di una cellula eccitabile mantenuta in

condizioni vitali, si può misurare una differenza di potenziale rispetto a un elettrodo di riferimento posizionato nel fluido extracellulare (**Fig. 3.1**). L'entità della differenza di potenziale è di alcune decine di millivolt, con l'interno della cellula negativo rispetto all'esterno. Pertanto, a riposo, la superficie esterna della membrana possiede un'eccedenza di cariche positive, quella interna un'eccedenza di cariche negative (**Fig. 3.2**). È utile ricordare che, quando si parla di cariche elettriche ci si riferisce a ioni con carica positiva (cationi) o carica negativa (anioni). Tale separazione di cariche dà origine al **potenziale di membrana** (V_m), una differenza del potenziale elettrico ai lati della membrana, definito come:

$$V_m = V_i - V_e$$

dove V_i è il potenziale esistente all'interno della cellula e V_e quello presente all'esterno. Nei neuroni il valore di V_m generalmente varia fra -60 e-70 mV.

È importante sottolineare che lo stato di polarizzazione interessa esclusivamente

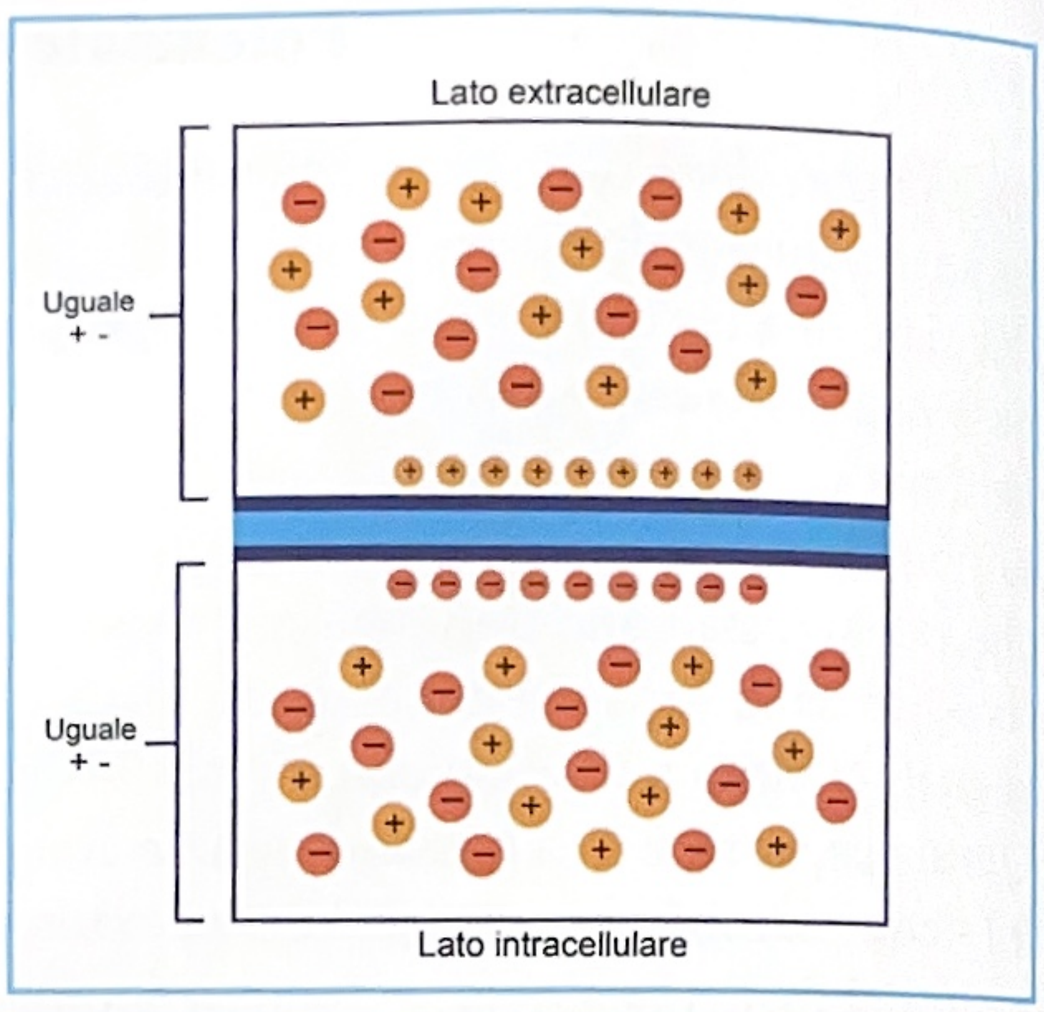


Figura 3.2. La polarizzazione della membrana è la conseguenza della separazione di cariche (ioni positivi e negativi). Si noti che la separazione delle cariche si determina solo in prossimità della membrana plasmatica. La maggior parte dei fluidi intracellulari ed extracellulari sono elettricamente neutri.

una ristretta regione in prossimità della membrana plasmatica e non si estende all'intero compartimento intracellulare. Analogamente, anche quando si considerano i flussi ionici responsabili della generazione dei segnali elettrici, è necessario tenere presente che il numero di ioni coin-

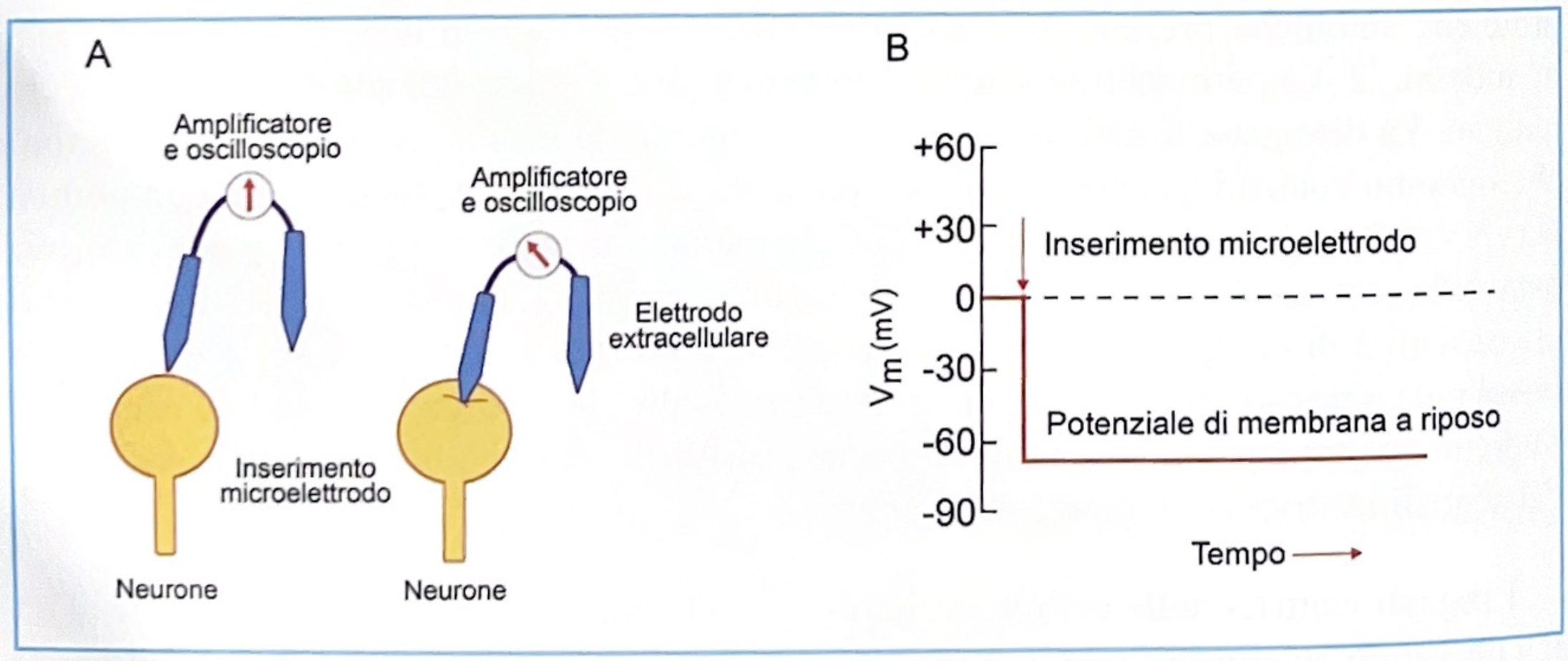


Figura 3.1. Misura del potenziale di membrana a riposo. **A**. Apparecchiatura per la misurazione. **B**. Quando entrambi gli elettrodi sono posizionati all'esterno della cellula non viene registrata alcuna differenza di potenziale. Non appena il microelettrodo viene inserito nel neurone, il voltmetro mostra una tensione costante, il potenziale di membrana a riposo il cui valore nei neuroni varia tra -65 mV e -75mV.

volti nel transito attraverso la membrana è estremamente ridotto rispetto al totale di ioni presenti nei compartimenti intra- ed extracellulari. In condizioni fisiologiche, tali flussi ionici risultano pertanto quantitativamente insufficienti a determinare variazioni significative nella concentrazione ionica complessiva o nell'osmolarità del citoplasma e dell'ambiente extracellulare.

Come già sottolineato, tutti i segnali elettrici sono la conseguenza di rapide variazioni del potenziale di membrana dovute al flusso di corrente elettrica attraverso la membrana cellulare a causa dell'apertura di canali ionici. Quando si verifica un flusso netto di anioni o di cationi verso l'interno o l'esterno della cellula, la separazione di cariche esistente ai capi della membrana si modifica alterando il potenziale di membrana. La riduzione della separazione delle cariche determina un potenziale di membrana meno negativo e viene detta **depolarizzazione**. Al contrario, un aumento della separazione delle cariche determina un potenziale di membrana più negativo, detto **iperpolarizzazione**. Le variazioni del potenziale di membrana che comportano l'apertura di canali ionici regolati da ligando o da stimoli meccanici sono definite **potenziali elettrotonici** o **potenziali graduati** e rappresentano **risposte passive** della membrana. Tali risposte includono le iperpolarizzazioni e le depolarizzazioni di modesta entità. Quando le depolarizzazioni superano una soglia critica si attiva un meccanismo di **risposta attiva** che dipende dall'apertura dei canali voltaggio-dipendenti e che porta genesi di un potenziale d'azione secondo una modalità "tutto-o-nulla" (**Fig. 3.3**).

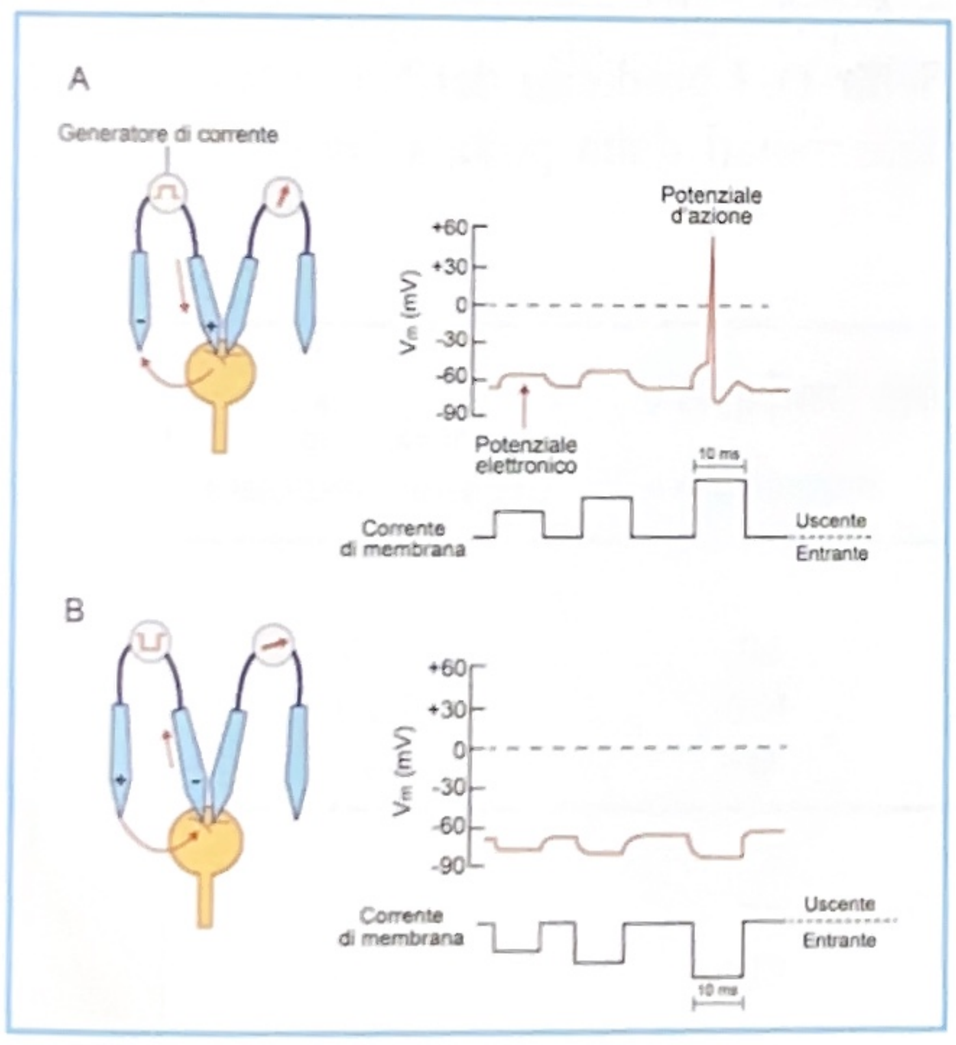


Figura 3.3. Modifiche del potenziale di membrana prodotte da correnti iperpolarizzanti e depolarizzanti. **A.** Impulsi di corrente di lieve intensità evocano la comparsa nella cellula di potenziali puramente elettrotonici. Correnti depolarizzanti di intensità maggiore portano alla genesi di un potenziale d'azione per l'apertura di canali voltaggio-dipendenti. **B.** Correnti iperpolarizzanti non evocano risposte attive.

Il potenziale di membrana a riposo è determinato da gradienti ionici ai lati della membrana e da differenze nella permeabilità della membrana ad alcune specie ioniche.

Sulle membrane delle cellule eccitabili vi sono sistemi di trasporto attivo, primari e secondari. I sistemi di trasporto attivo primari, quali la pompa Na^+- K^+ ATPasi e la pompa Ca^{2+}ATPasi, danno origine ai gradienti ionici per il Na^+, il K^+ e il Ca^{2+}-. Molti sistemi di trasporto sono elettrogenici perché causano una separazione di cariche elettriche ai lati della membrana. Ad esempio, la pompa Na - K ATPasi ad ogni ciclo trasporta 3 ioni Na^+ all'esterno e 2 ioni K^+ all'interno con lo spostamento netto di una carica positiva verso l'esterno della cellula. Oltre alle pompe le cellule esprimono sistemi di trasporto attivi secondari, come