

Homeostase

Homeostase, organismens evne til at opretholde et konstant indre miljø, er et centralt begreb i fysiologien.

Homeostase er opretholdelse af et konstant indre miljø i organismen på trods af ændringer som kommer udefra fx opretholdelse af en konstant pH-værdi i blodet, signaler, transport af ioner og stoffer ind og ud af cellen m.m.. For at holde sig i live skal vi kunne skaffe os energi. Det kan gøres ved at optage og nedbryde næringsstoffer. Til forbrændingen bruger cellen ilt, og den danner kuldioxid. Cellen skal også kunne formere sig og det kræver at den kan danne specielle proteiner. Endvidere er det uhyre vigtigt, at cellen kan bevare en ganske bestemt sammensætning af cellevæsken. Det kræver at den kan komme af med affaldsstoffer og at cellevæggen kan forhindre nogle stoffer i at komme ind i cellen og tillade andre stoffer at komme igennem. Endeligt består mennesket af mange organer og organsystemer. Et organ varetager bestemte funktioner. Eksempler på organer kan være lever, nyrer, og muskler. Afhængig af kvaliteten af dette stof, kan der dannes f.eks. sener, bruskvæv og knoglevæv og bindevæv. Mennesket har to styringsystemer til at regulere de forskellige funktioner og sikre et stabilt indre miljø, homeostase, nemlig nervesystemet og hormonsystemet. Hver organ har sit eget indre miljø, hvor celler igen har deres eget miljø, hvor cytosol har en nogenlunde konstant sammensætning. Mennesket består af ca. 60 % væske. En 3-del af væsken ligger uden for cellerne og kaldes ekstracellulærvæsken. Denne kan deles i interstitielvæsken, som ligger mellem cellerne i vævet, og plasma, som er væsken uden for blodlegemerne i blodbanen. Væsken inden i cellerne hedder intracellulærvæsken. Selve cellen har organeller i cytoplasmaet, der hver især har et bestemt funktion og eget miljø.

Membranproteiner har mange funktioner. Fedtlaget i membranen er flydende, så det er de proteiner, der ligger på indersiden af fedtmembranen, der giver cellen facon. De proteiner, der går helt igennem membranen, danner kanaler eller virker som transportør for stoffer, der ikke kan passere direkte igennem fedtlaget. Andre proteiner der sidder i membranen, virker som enzymer og endelig er der nogle proteiner, som er følsomme over for de kemiske stoffer, der kommer fra nervesystemet og over for visse hormoner. Disse proteiner kaldes receptorer, og ved at påvirke dem, kan man ændre på cellens aktivitet og membranens egenskaber. Membranen er inddelt i forskellige domainer og har forskellige funktioner.

Diffusion

Molekyler og ioner bevæger sig hele tiden. Er der forskellig koncentration af et stof i en vandig opløsning, vil egenbevægelsen føre til, at der bevæger mere af stoffet fra det sted, hvor der er høj koncentration hen til området hvor der er en lavere koncentration, **diffusion**. Diffusion er med til at mindske koncentration gradient, ramdomiserede bevægelse af molekyler. Diffusion er afhængig af følgende:

- 1 koncentration gradient ΔC med afstand Δx
- 2 Flux (J), strømhastighed

Dvs. Flux er proportional med koncentration gradient $J = \Delta C / \Delta x$

Konstant for diffusion er D.

Man kan skrive **$J = -D \frac{dC}{dx}$ (Ficks first law for diffusion)**

Diffusionslignevægt, nettobevægelsen af partiklerne er lig med den mængde, der bevæger sig i en retning, minus den mængde der bevæger sig i den modsatte retning. Der vil hurtigt opstå diffusionslignevægt inden for korte afstande. F.eks. tager det få sekunder at opnå diffusionslignevægt for glukose inden for afstand på 10 um, mens det vil tage 11 år, hvis afstanden er 10 cm, dvs. diffusion er insufficient over lang afstand. Flux (strømhastighed for væske eller energi) er mol/sek. enhed.

Alle levende celler har brug for at kunne optage næringsstoffer og slippe af med affaldsstoffer for at opretholde livet. Denne stoftransport kan foregå på forskellig måde:

1. **Simpel diffusion**

Stoffer der transporteres ved simpel diffusion passerer uhindret igennem cellemembranen. Transporten foregår altid "nedad bakke", dvs. fra en høj koncentration af stoffet til en lav koncentration. Når transporten er af vand, kaldes det for osmose. Transporten er ikke energikrævende. Grafen viser **en lineær sammenhæng**.

2. **Faciliteret diffusion**

Visse aminosyrer og stoffer der transporteres ved faciliteret diffusion, transporteres stadig "nedad bakke", med en koncentrationsgradient, og der kræves stadig ikke energi. Forskellen fra simpel diffusion er at proteiner indlejret i membranen (et transportprotein) hjælper (faciliterer) stoffer med at blive transporteret over membranen. Et eksempel er transporten af ioner (kalium, natrium og klorid) gennem ionkanaler. Grafen vil vise **en langsom stigning op mod en maksimal værdi**. Der ses en **mætningskinetik**, dvs. der er tale om en faciliteret diffusion.

3. **Aktiv transport**

Ved aktiv transport skal der tilføres energi for at der kan ske en transport. Transporten kan dermed foregå "opad bakke", dvs. mod en koncentrationsgradient, f.eks. når der pumpes et proton. Det bedst kendte eksempel er natrium-kalium pumpen. Den transporterer kaliumioner ind i cellen og natriumioner ud af cellen.

I modsætning til simpeldiffusion ses ved faciliteret diffusion – udover mætningskinetik – hæmning (reversibel/irreversible, kompetitiv/nonkompetitiv). Faciliteret diffusion sker via transportproteiner, simple diffusion via membranens lipidfase.

Osmotic pressure

Strømmen af vandet gennem semipermeabel membran fra en region med høj koncentration af vandet til region med lav koncentration af vandet kaldes for **osmose**. Stoffet udligner ikke koncentrationsgradient, kun vandet. Dvs. Fra høj koncentration af vandet til høj osmotisk tryk. Man kan forklare det med **Van Hoff's Law**: $P(n) = RTC_{\text{solute}}$ bruges til den beholder hvor der er højt osmotisk tryk.

Hvor p er osmotisk tryk, C_{solute} er koncentrationen af den impermeabel stof, T er temperatur + 273.15 og R er den universale gas konstant 0,08205 l x ATF/ n x K.

Hvis der er impermeable stoffer på sider begge, bruges ligning: $\Delta P = RT \Delta C_{\text{solute}}$ hvor C er difference mellem de to koncentrationer.

Vand kan transporteres over membranen pga.: forskellige væsketryk på de to sider af membranen, **filtration**; forskellige koncentration af vand på de to sider af membranen, **osmose**.

Endelig er de **kolloidosmotiske kræfter** meget vigtige for at bevare plasmaet i blodbanen. Som bekendt vil blodtrykket betyde, at der filtreres væske ud af kapillærene (ødem), men dette modvirkes af proteinerne i blodbanen som suger væsken tilbage i blodbanen, idet der normalt ikke er proteiner i interstitiell væske. Nettobevægelsen af vand er bestemt af forholdet mellem filtration og kolloidosmose. Filtrationens størrelse er primært bestemt af blodtrykket og størrelsen af det kolloidosmotiske tryk er bestemt af den molære koncentration af proteinmolekyler i plasmaet.

Beskrevet på en anden måde: **osmose bliver modarbejdet af hydrostatisk tryk. Væsken fra blodbanen til væv kaldes filtration, foregår ved arterierne, da hydrostatisk tryk er højere og omvendt absorption, foregår ved vener, da tryk er lav:**

$J = L_p(\Delta p - \Delta P)$, hvor ΔP er hydrostatisk tryk og L_p er filtrationen.

Væsketrykket uden for karret er normalt tæt på nul, altså svarende til atmosfæretryk.

Hvis man tilføjer et stof i ekstracellulær væske, vil den blive **hyperosmolar (hyperton)**, og **cellen vil miste sin vand til ekstracellulær væske og skrumpes**. Ved **isotonisk** vil der ikke ske noget ved cellen. Hvis væsken er **hypotonisk** vil cellen optage vandet og svulme op og evt. bryde (**hæmolyse**)

Membranpotentiale

Der er altid en elektrisk spændingsforskel mellem cytoplasmaet og væsken udenfor cellen. Denne spændingsforskel kaldes membranpotentialet. Almindeligvis er indersiden negativ i forhold til ydersiden. Man siger derfor, at cellen har et negativt membranpotentiale. En cellemembran er mest gennemtrængelig permeabel for K, mens permeabiliteten for Na og Cl er meget små. Der er store forskelle i koncentrationerne af de forskellige ioner i cytoplasmaet og i væsvæsken uden for cellen. Både den intracellulære og den ekstracellulære opløsning er elektroneutral, dvs. den samlede positive ladning i kationerne er lige så stor som den samlede negative ladning i anionerne.

Når K diffunderer ud gennem membranen, får ydersiden tilført et overskud af positive ladning og indersiden bliver mere negativ. Da modsatte elektriske ladninger tiltrækker hinanden, modvirker en negativ inderside fortsat diffusion af K-ioner ud af cellen, dvs. der opstår en potential ligevægt. De modsatte overskudladninger på hver sin side sidder klistret som et tyndt lag til membranen og vil være elektroneutral. Man kan regne det ligevægt potentiale for en ion med ligning **Nernst equation**, hvis man kender både **koncentration af ionen intracellulær og ekstracellulær: Nernst equation: $E_{\text{eq}} = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{C_{\text{out}}}{C_{\text{in}}}\right)$**

Na koncentrationen er meget højere på ydersiden, og vil have tendens til at diffundere ind i cellen. På den måde kommer der positiv ladning til cellens inderside og membran potentialet bliver mindre negativt.

Hvis der er opnået et stabilt membranpotential af en celle, hvor alle tre ioner er permeable, kan membranpotentialet V_m måles med ligning: **Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) equation: $V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K \text{ out} + P_{Na} \text{ out} + P_{Cl} \text{ out}}{P_K \text{ in} + P_{Na} \text{ in} + P_{Cl} \text{ in}}$**

Man skal kende koncentrationer af alle tre ioner ind og ud af cellen.

Når man sammenligner værdien med membranpotentialet med Nernst ligevægt for K, vil det stabile membranpotentiale altid være 5 til 20 V_m mere positive end K ligevægt potentialet.

Da Cl^- er i ligevægt på begge sider af membranen, vil man tit ikke regne dens værdi med i ligninger, dvs. den er passiv, og net flux for den er 0. Denne ion findes primært i ekstracellulært, vil den kemisk kraft skabe diffusion af Cl^- ind i cellen, men denne diffusion modvirkes af den elektriske kraft, da cellen er negativ. Ligevægtspotentialet for Cl^- ligger tæt på cellens hvilemembranpotentiale, hvorfor nettostrømmen af Cl^- er nær nul.

Tilstedeværelse af store makromolekyler i cellen kan give anledning til **Donnan effect**, som skaber et osmotisk tryk inde cellen, der får vandet fra ekstracellulær væske til at trække ind i cellen og får den til at svulme op og evt. briste. Ved at pumpe Na ud af cellen via Na/K-pumpen kan man udligne osmolaritet.

Ionkanaler

Nervesystemet bruger **aktionspotentialer** til at sende information hurtigt over store afstande. Under aktionspotentialet i en nervecelle kan membranpotentialet ændres således cellens inderside når positive værdier i løbet af 0.0005 sek., og den elektriske impuls kan løbe langs den langstrakte nervecelle med en hastighed på mere end 360km/t. De celler der danner aktionspotentialer, har specielle **ionkanaler** (integrale membranproteiner med vandige porer) som er permeabel for Na og mere for K. I en enkel kanal kan der passere 1 til 100 mio. ioner pr. sek. Disse kanaler er udstyret med porte, som åbner eller lukker for ionerne, og et aktionspotentiale starter i axon hillock, og portene åbnes. Disse ioner findes i langt højere koncentration på cellens yderside end i cytoplasmaet. Åbningen af porte fører derfor til en strøm af positive ioner gennem membranen fra ydersiden til cellens negative inderside, så membranpotentialet bliver mere positivt, + 20 til 50 mV (**depolarisering**, hvor Na-ioner strømmer ind). En øget strøm af K ud af cellen bringer membranpotentialet tilbage til det normale, negative niveau i sidste fase af aktionspotentialet, -70 mV. Hvis membranpotentialet bliver mere negativt, er det fordi K-kanaler lukker sig langsomt, kaldes det **hyperpolarisering**, hvorefter kommer tilbage til normalt membranpotential, **repolarisering**. Tiden mellem aktionspotentialer kaldes for **refraktær periode**.

Aktionspotentialer er en alt eller ingen reaktion. Det vil sige, at størrelsen og formen er konstant og er uafhængig af stimulusstyrken, så længe er den over tærskelværdien.

Generation and propagation of the action potential

Aktionspotentialer er forårsaget af permeabilitet af små ioner. F.eks. i neuro/muskelcellernes membran pludselig stiger permeabilitet for Na^+ inde i cellen (gør cellen mere positiv). Når der er opstået en ligevægt kan Na^+ ikke mere komme ind og permeabilitet for K^+ stiger ude af cellen, og stabiliserer

membranpotentialet.

Når membranen er i sin **absolutte refraktær periode**, kan et nyt aktionspotentiale ikke forekomme, uanset hvor højt stimulus er (all-or-none). **Det relativ refraktær periode** er der stadig muligt at frembringe et aktionspotentiale.

Man har i 1940'erne studeret ionkanaler med voltage clamp. Når membranpotentialet er konstant, er kapacitets strøm er 0. Membranpotentialet i hvile er -70 mV. Under aktionspotentialet åbnes Na^+ kanaler og K^+ kanaler samtidig men Na^+ hurtigere (1msek), hvor K^+ meget langsommere (3-4 msek). Man siger også jo flere kanaler der er, jo mere **g** (funktion af tid og strøm) vil stige under depolarisering. Når kanaler er i gang med at lukke sig, går **g** tilbage til 0. Depolarisering stopper når membranpotentialet nærmer E_{Na} og de drivende kræfter bliver mindre $V_m = E_{\text{Na}}$. Kanaler har 2 gates, en **aktivation og en inaktivation**. Når membranen er depolariseret, begynder de Na-kanaler lukke sig, kaldes **inaktivering**. Der er 3 årsager, der gør gældende at inaktivering er nødvendig:

1. den sørger for hurtigt repolarisering
2. langsom depolarisering er ineffektive til at frembringe et aktionspotentiale
3. tid for inaktivering er afgørende for absolutte og relative refraktær periode

Når der er depolarisering, vil flere af Na^+ kanaler åbne sig. Efter 1 msek vil Na^+ ladning falde, og når Na^+ kanaler inaktiveres, åbnes K^+ kanalerne. Ohm's lov kan bruges til at beregne ledningen af Na^+ og K^+ ionstrøm målt i voltage clamp:

$$I_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} (V_m - E_{\text{Na}})$$

$$I_{\text{K}} = g_{\text{K}} (V_m - E_{\text{K}})$$

V_m er kontrolleret af voltage clamp, og E_{Na} og E_{K} er beregnes via Nernst ligning.

I den sidste fase af aktionspotentialet er både inaktivering af Na-kanaler og aktivering af K-kanaler er med at producere refraktær periode.

Nerveimpulser kan udløses af en række ydre og indre forhold. Eksempler på dette er stimulering af sanseceller, synaptisk påvirkning fra andre nerveceller eller spontane udladninger af cellemembranen. I alle tilfælde udløses nerveimpulsen ved, at cellemembranen depolariseres til tærskelværdien for at danne et aktionspotentiale. Det er naturligt at skelne mellem impulsledningen i axoner beklædt med myelin og axoner uden dette, men mekanismen fra selve aktionspotentialet er ens.

Impulsledning langs et myeliniseret axon: indstrømningen af Na sker gennem ionkanaler i axonmembranen ved indsnævringerne (**nodes of Ranvier**) af myelinskeden (**formet af schwann celler**). Under myelinskederne findes der ingen Na-kanaler. Derfor reducerer myelinskeden lækagen af udladning gennem membranen, så den positive ladningsstrøm i axonet får langs rækkevidde. Dette medfører høj ledningshastighed.

Impulsledning langs et myeliniseret axon: nerveimpulsen vandrer fra venstre mod højre.

Indstrømningen af Na gennem åbne ionkanaler i det aktiverede område depolariserer axonet. Lækagen med ladning ud gennem membranen reducerer rækkevidden af den positive ladningsstrøm i axonet, og dette begrænser ledningshastigheden.

Myelinskeden er et fedtrigt materiale og virker isolerende og aktionspotentialet springer fra den ene ranvierske indsnøring til den næste. I disse indsnøringer er der en høj koncentration af spændingsafhængig Na- og K-kanaler. Selve tykkelsen af axonet har også betydning for ledningshastigheden, idet der er mindre modstand mod ionbevægelsen i de tykkeste axoner, hvorfor hastigheden er større i disse.

Membranen til venstre for det aktiverede område er **absolut refraktær**, og impulsen kan derfor ikke vandre tilbage mod den oprindelige forplantningsretning. Det er ikke muligt at udløse et nyt aktionspotential lige efter det første, uanset hvor meget man depolariserer membranen. I denne periode er cellen absolut refraktær. Dette skyldes, at de Na-kanaler der blev åbnet under aktionspotentialet, ikke blot lukkes, men inaktiveres efter den øgede Na-permeabilitet. Efter denne periode kan cellen udløse nye aktionspotentialer. Så længe cellen er hyperpolariseret i forhold til hvilemembranpotentialet, må der imidlertid sendes en stærkere strøm ind i cellen for at depolarisere membranen til tærskelværdien tidligt i denne fase. I denne periode er cellen relativt refraktær.

Elektrokemisk potential energi og transportprocesser

Gravitationen er: $F_G = -m \times a_G$, hvor a er accelerationen, og minus betyder at retning peger mod nedad. Når man løfter noget fra gulvet til en vis højde y, **den potentiale energi** stiger. Man kan skrive ligningen: $PE_G = m \times a_G \times y$.

Man kan skrive disse ligninger som: $PE_G/y = m \times a = -F_G$, gravitation er samme som potential energi, bare med en modsat fortegn. Med andre ord, de er omvendt proportionale.

Sted med høj ionkoncentration vil have en højere kemisk potential energi end sted med lav ion koncentrationen. Disse kemiske ioner har også en elektriske potential energi, fordi de bærer elektriske ladninger. Man refererer til **elektrokemisk potential energi**.

Hvis man vil finde ud af hvor mange mol det drejer sig om, kan man bruge formlen: $z \times F \times V$, hvor **F er 96.485 C/mol**. Omregnet til molekyler bruges: **$N = 6.022 \times 10^{23}$ pr mol**. Hvis det drejer sig om elektrisk ladning: $z \times e \times V$, hvor **e er 1.602×10^{-19} C**

Passiv stoftransport

Permeabiliteten gennem membranen afhænger af stoffets størrelse. Jo store er molekylet, jo lavere permeabilitet. I membranen sidder der proteiner i form af receptor, transportmolekyler og kanaler. Mere end en tredjedel af gener i menneskets genom koder for proteiner. Kanaler der er permeabel for vandet kaldes for **aquaporins**.

Hvis der opstår defekt i hormon mekanismen, f.eks. mutation i vasopressin receptor, har den svært ved at reabsorbere vandet gennem renal tubuli lumen. Tilstanden kaldes **Diabetes insipidus**. Denne tilstand

opstår fordi cyclicAMP kan ikke sørge for at **AQP-2** bliver indsat i apikal membranen af renal tubuli lumen. Hvis der er mange AQP-2 molekyler, men cellen er usensitiv for glukose, vil der være høj koncentration af glukose i renal tubuli lumen, og vil trække vandet med sig pga. osmotiske kræfter, dvs. ingen reabsorption. Tilstanden kaldes **diabetes mellitus**.

Når molekyler binder sig til transportproteinet, ændrer det sin form alt afhængig af om den ændrer form indefra eller udfra. Man bruger begreber **exofacial** og **endofacial** hhv. ud eller ind. Man kalder også denne form for transport for **faciliteret transport** (passiv transport).

Transportør for glukose er **GLUT-1**, der består af 12 helixer, hvor 5 er amphiphilic med en hydrophobe og hydrophile overflade. De hydrophile overflader danner en kanal i membranen. Denne transportør findes også ved hjernebarriere. Hvis der er defekt i denne transportør, kan glukose ikke krydse hjernebarrieren, og der vil være lav glukose koncentration i cerebrospinalvæsken selvom der er normal BS. Det kan give neurologiske problemer.

Competitive (konkurrencedygtig) inhibition GLUT-1 transporterer både galaktose og D-glukose.

Galaktose er med til at binde ved binding site, og dermed hæmme affinitet af GLUT-1 for glukose men ikke transporten af glukose. **Noncompetitive inhibition** forskellige molekyler som **phloretin** og **dinitrofluorobenzene** er dermed med til at hæmme transporten af glukose.

I fedtceller og muskelceller er der fundet **GLUT-4**, som er reguleret af **Insulin**. Insulin er med til at forkorte tiden for glukosetransport inde i cellen efter måltidet. Når der er ikke glukose i ekstracellulær væske, bliver glykogen frigjort fra muskelceller og fedtceller. Beta-antagonister er med til at hæmme glukoseoptagelse via GLUT-4. Dette er pga. glykogenolyse, hvor koncentration af glukose stiger inden i cellen, og hæmmer endnu transport af glukose inde i cellen.

Der findes flere **Na-transportssystemer** der er med til at transportere aminosyrer, glukose (SGLTs) og hormoner. Når Na binder sig til f.eks. **SGLT-2** på exofacial side, vil den øge affinitet for glukose, hvilken også binder sig til SGLT-2. De kan få endofacial til at ændre konformationen og de bliver dissociert. Så konformationsændring er kun muligt hvor begge (1:1) binder sig eller ingen af dem. Na går ind gennem apikal og kommer ud gennem basolateral membranen, og på den måde bevarer Na-gradient over begge membraner. Na-pumpen bruger energi fra hydrolyse af ATP. Na-pumpen kaldes også for den sekundær transport, Na bruger energi for at bygge Na elektrokemisk gradient for at få den anden ion/hormon ind. Denne karriere SGLT-2 i apikal membranen findes også i renal tubular og er med at minimere tabet af glukose. I den sidste del af proximale tubuli er der **SGLT-1** hvor ratio er 2:1.

Glukose bliver aldrig inde i cellen, da den ellers vil forårsage osmotisk tryk og få vandet til at komme ind og svulme cellen op, men kommer ud i interstitialrum af **GLUT-2** via basolateral membranen hvor den bliver optaget i blodet og cirkuleret rundt til andre celler.

Hvis der er defekt SGLT-1 (mere vigtigt her) i interstitial, kan det resultere i glukose/galaktose malabsorption og medfører diarre.

Defekten kan også give (kun) lidt glukose i urin, da det er SGLT-2 (mere vigtigt her) der samler den meste glukose tilbage i tubulus.

Defekten i SGLT-2 kan give glukouria snarere end høj BS.

Fanconi Binkel syndrome kommer af defekt i GLUT-2 som findes i bugspytkirtel, lever og nyrer. Man har glukoseintolerance, har store glykogendepoter fordi den ikke kan eksportere glukose som leveren danner pga. glukoneogenesis.

Na/Ca forvekslingen findes i alle slags membraner, især muskelceller, neuroner og interstinal og renalceller, Ratio 3 Na: 1 Ca. Ca spiller en rolle i signalering. Frie ioner findes der i cytoplasmaet 10^{-7} M. Under depolarisering går Ca ind i cellen og hjertet kontraherer. Under repolarisering/hyperpolarisering, går Ca ud af cellen og hjertet slapper af.

Det er vigtigt, at der er lav hvilekoncentration af Ca, da lidt stigning kan forårsage sek-messenger funktion (aktivator). Den trigger kontraktion, aktiverer frigørelse af neurotransmitter og celledelingen, derfor regulering af Ca er vigtigt. I membranen en hyperaktivering sker ved at den øgede Ca aktiverer K-kanaler og dermed reducerer P_{Na}/P_K . Hyperpolariseringen kan dog i princippet også være sket ved at reducere P_{Na} eller ved at Na/K pumpen er blevet kraftigt aktiveret.

Aktiv transport

I den forrige kap har vi set hvordan energien fra Na elektrokemiskgradient kan bruges til at genere koncentrationsgradient for andre ioner, kaldes **sekundær aktiv transport**.

Der er **3 typer af ion transport ATPases: F, V og P-type**. Mitokondrier har F-type. I mitokondrier er proton gradient generede af oxidative metabolisme. V-type er i organer, lysosomer og vesikler.

P-type er den, som transporterer variationer af ioner ind og ud af celler og organer. F.eks. er **Na-pumpe** i plasmamembraner og sarcoplasmatisk/endoplasmatisk reticulum Na-pumpe (ATPase) sørger for lav Na og høj K koncentrationer i cytosol samt bevarer cellens volumen.

I cellerne er der 120-130 mM K og 5-10 mM Na (I protoreceptor/røde blodceller er der høj Na og lav K) i ekstracellulær er der Na = 145 mM og K = 4.5 mM. Na-pumpe er et integralt plasmamembranprotein, vejer ca. 100.000 og har 10 membranspinnig helixer, indeholder ATP og ionbinding site. Den har en alfa-subunits (glycosyleret) og beta-subunits. Man kender ikke helt funktion for beta-subunits.

Na-pumpen hydrolyserer 1 ATP molekyle til ADP og P mens transporterer 3 Na ud af cellen + 2 K ind i cellen.

Cyklus starter med at MgATP bindes til hydrolisk site alfa-subunit ved cytoplasmisk loop. Alfa-subunits har høj affinitet for Na, når der sidder ATP. Når ATP spaltes til ADP og P, der sker en konformation og 3 Na vippes ud af cellen, og affinitet over for Na mindskes, men øges for K, når P bindes til subunit. Når 2 K bindes, proteinet igen forandrer sig og transporterer uorganisk P ind i cytoplasmaet. K-binding site lukker til

ekstracellulær og åbner indefra og lukker 2 K ind i cytoplasmaet pga. konformationen, hvor affinitet for K falder. Den vender nu uden energiforbrug til tidligere konformationen. Når ATP sætter sig på subunits og P fjernes fra det, mindskes affiniteten for K, som hopper af, men øges for Na, som bindes.

Digoxin og ouabain er kendt for virkning med at hæmme Na-pumpe, og dermed øger kraften af kontraktion af hjertet.

Man har identificeret 4 slags Na-pumpe alfa-subunits (alfa1 alfa2 alfa3 og alfa4). Alfa1 er med at bevare den lav koncentrationen af Na i cytosol. De alfaer har forskellige virkninger på kroppen, f.eks. alfa2 udtryk øges ved hormon thyroide mens hjertesvigt nedsætter udtrykket. Aldosteron opregulerer alfa1 som fremmer Na-absorption i renal tubuli.

Ca ioner i cytoplasma er involveret i befrugtningen, kontraktion af muskler, i hormon- og neurotransmittere sekretion protein, regulering af phosphatase og andre enzymer. Højt Ca-indhold kan medføre døden.

Transport af opløsningen afhænger af tights junctions i epitelcellerne og osmotisk og elektrisk drivende kræfter gennem epitelcellerne.

Ved aktiv transport kan stoffet transporteres fra lave koncentrationer til høje koncentrationer, imod en koncentrationsgradient, ved at brug af energi, der kommer fra spaltning af ATP. Som ved faciliteret diffusion foregår transporten via et transportprotein. Men ved den aktive transport har bindingsstedet forskellig affinitet over for det/de stoffer, der skal transporteres, alt efter om bindingsstedet er på ydersiden eller indersiden af membranen. Det der får bindingsstedet til at ændre affinitet er, at P sætter sig på transportproteinet, som kommer fra ATP-spaltningen. Dette er f.eks. tilfælde af Na/K-pumpen.

Epitelceller er sat sammen via tights junctions. De deles op i apikal og basolateral membranen, hvor stoffer kan komme forbi. Der er to slags transportformer: **paracellulær pathway** (stoffer transporteres mellem celler) og **transcellulær pathway** (stoffer transporteres gennem celler). Der er forskellige transportformer til forskellige stoffer pga. forskellige epitelceller. Der er Na-pumpe i apical og basolateral membranen og andre sekundær aktive transportprocesser. Så transport af stoffer er ikke kun afhængige af diffusion men også ion koncentrationsgradient. Vandet kan bevæge sig ind via transcellulær pathway eller hvis der er lækage, så gennem paracellulær pathway pga. osmotiske kræfter, men bliver ført tilbage til blodbanen pga. hydrostatisk tryk.

ADH virker ved at reabsorbere vandet fra renal tubuli, men hvis der er defekt i dens sekretion, receptor eller mutationen i aqua-2 gen, vil det medføre **Diabetes Insipidus**.