

Cellular Physiology

Asma Bashir, læge

RESUME

Grundlæggende nerve/muskel/celle fysiologi med særligt vægt på membranfysiologi og synaptiske mekanismer.

1. Homeostase

Homeostase handler om organismens evne til at opretholde et konstant indre miljø.

Homeostase er opretholdelse af et konstant indre miljø i organismen på trods af ændringer som kommer udefra f.eks. 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, cytosol. 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.

Mennesket har to styringssystemer til at regulere de forskellige funktioner og sikre homeostasen, nemlig nervesystemet og hormonsystemet. Hver organ har sit eget indre miljø, hvor celler igen har deres eget miljø med en konstant sammensætning af cytosol.

Mennesket består af ca. 60 % væske. En 3-del af væsken ligger uden for cellerne og kaldes ekstracellulær-væske. Denne deles i interstitielvæske, som ligger mellem cellerne i vævet, og plasma som er væsken udenfor blodlegemerne i blodbanen. Væske inde i cellerne kaldes intracellulær-væske. Selve cellen har organeller i cytoplasmaet, hver især med bestemt function og miljø.

Membranproteiner har mange funktioner. Fedtlaget i membranen er flydende, så det er proteiner, der ligger på indersiden af fedtmembranen, der giver cellen facon. De proteiner, der strækker sig gennem membranen, danner kanaler eller virker som transportør for stoffer, der ikke kan passere igennem fedtlaget. Andre proteiner i membranen virker som enzymer, og endelig findes der proteiner som er følsomme overfor kemiske stoffer fra nervesystemet og visse hormoner. Disse proteiner kaldes receptorer, og ved at påvirke dem kan man ændre på cellens aktivitet og membranens egenskaber.

2. Diffusion

Molekyler og ioner bevæger sig hele tiden. Er der forskel i koncentrationen af et stof i en vandig opløsning, vil egenbevægelser føre til, at der bevæges mere af stoffet fra det sted hvor der er høj koncentration hen til området hvor der er en lavere koncentration. Dette kaldes *diffusion*. Diffusion er med til at mindske koncentrationsgradient.

Diffusion er afhængig af følgende:

1. Koncentrationsgradient ΔC med afstand Δx
2. Flux (J), strømhastighed, angives i mol/sekund enhed.

Dvs. strømhastigheden er proportional med koncentrationsgradient $J = \Delta C / \Delta x$

Konstant (k) for diffusion er D. Man skriver: $J = -D \frac{dC}{dx}$ (Ficks first law for diffusion)

Diffusionslignevægt: *Nettobevægelse 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 indenfor korte afstande. Det tager f.eks. få sekunder at opnå diffusionslignevægt for glukose indenfor afstand på 10 μm , mens det vil tage 11 år hvis afstanden er 10 cm. Det betyder at diffusion er insufficient over lang afstand.

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 transporteres ved simpel diffusion og passerer uhindret igennem cellemembranen. Transporten foregår altid "nedad bakke", dvs. fra en høj koncentration af stoffet til en lav koncentration. Når transporten af et stof består af vand, kaldes det for osmose. Transporten er ikke energikrævende. Grafen vil vise en lineær sammenhæng.
2. *Faciliteret diffusion*: Visse aminosyrer og stoffer transporteres stadig "nedad bakke", med en koncentrationsgradient, og der kræves stadig ikke energi. Forskellen fra simpel diffusion er at proteiner indlejret i membran (et transportprotein) hjælper (faciliterer) stoffer med at blive transporteret over membrane f.eks. transport af ioner (kalium, natrium og klorid) gennem ionkanaler. Grafen vil vise en langsom stigning op mod en maksimal værdi.
3. *Aktiv transport*: her skal der tilføres energi for at der kan ske en transport. Transporten foregår "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.

3. 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.

Det vil sige 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. P er osmotisk tryk, C_{solute} er koncentration af den impermeabel stof, T er temperatur + 273.15 og R er den universale gas konstant $0,08205 \text{ L} \times \text{ATF} / \text{n} \times \text{K}$.

Hvis der er impermeable stoffer på sider begge, bruges ligningen:

$$\Delta P = RT \Delta C_{\text{solute}}$$

hvor C er difference mellem de to koncentrationer.

Vand kan transporteres over membranen pga.

1. Forskellige væsketryk på de to sider af membranen, filtration.
2. Forskellige koncentration af vand på de to sider af membranen, osmose.

Endelig er de kolloidosmotiske kræfter meget vigtige for at bevare plasmaet i blodbanen. Blodtrykket vil bevirke, at der filtreres væske ud af kapillærerne (ødem), men dette modvirkes af proteinerne i blodbanen som suger væsken tilbage i blodbanen, idet der normalt ikke er proteiner i interstitiellvæsken. Nettobevægelsen af vand er således 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 atriolerne, da hydrostatisk tryk er højere og omvendt absorption, foregår ved venoler, da tryk er lav:

$$J = L_p(\Delta p - \Delta P)$$

hvor ΔP er hydrostatisk tryk og L_p er filtrationen.

Væsketrykket udenfor karret er normalt tæt på 0, altså svarende til atmosfæretryk. Hvis man tilfører 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).

4. Membranpotentiale

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

Når kalium 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 kalium-ioner ud af cellen, dvs. der er opstået 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 ligevægtspotentiale for en ion med ligning Nernst equation, hvis man kender både koncentration af ionen intracellulær og ekstracellulær:

$$\text{Nernst equation: } E_{\text{eq}} = RT/zF \ln(C_{\text{out}}/C_{\text{in}})$$

Natrium 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 membranpotentialet bliver mindre negativt.

Hvis der er opnået et stabilt membranpotentiale af en celle, hvor alle tre ioner er permeable, kan membranpotentialet V_m måles med ligning:

$$\text{Goldman-Hodgkin-Katz (GHK) equation: } V_m = RT/F \ln \frac{P_K \text{ out} + P_{\text{Na}} \text{ out} + P_{\text{Cl}^-} \text{ out}}{P_K \text{ in} + P_{\text{Na}} \text{ in} + P_{\text{Cl}^-} \text{ in}}$$

Man skal kende koncentrationer af alle tre ioner ind og ud af cellen. Når man sammenligner værdien med membranpotentialet med Nernst ligevægt for kalium, vil det stabile membranpotentiale altid være 5 til 20 V_m mere positivt end kalium ligevægtspotentialet.

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

Tilstedeværelse af store makromolekyler i cellen kan give anledning til Donnan effekt, som skaber et osmotisk tryk inde i 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 natrium ud af cellen via natrium/kalium-pumpen kan man udligne osmolaritet.

5. 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.

Membranpotentialet er i hvile omkring -70 mV. Ved aktionspotentialet åbnes de spændingsstyrede natriumkanaler i initialsegmentet, hvor disse kanaler findes i høj koncentrationen. Natrium strømmer ind pga. koncentrationsgradient og spændingskraft. Ved depolariseringen til +55 mV stopper indstrømningen af natrium, hvilket er ligevægtpotential for natrium. Efter ca. 1 ms inaktiveres natriumkanalerne. Der sker udstrømningen af kaliumioner, dvs. repolariseringen, hvor membranpotentialet vender tilbage til normalværdien. Det sidste sker pga. koncentrations- og spændingsforskelle. De spændingsstyrede kaliumkanaler åbnes under depolariseringen, dog lidt senere i forhold til natriumkanaler og lukker sig flere ms efter natriumkanaler har lukket sig. Hele processen varer ca. 1-2 ms. Tilbagereguleringen af ionerne sker via en aktiv proces imellem hvert aktionspotentiale af natrium/kalium-pumpen. 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.

6. Generering af aktionspotentiale

Aktionspotentialer er forårsaget af permeabilitet af små ioner. For eksempel stiger neuro/muskelcellernes membran pludselig permeabilitet for natrium inde i cellen (gør cellen mere positiv). Når der er opstået en ligevægt kan natrium ikke mere komme ind og permeabilitet for kalium 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.

Neuronet vil i hviletilstand – som en hvilken som helst anden celle – have positive ladning på ydersiden af cellenmembranen og negative på indersiden. Der vil være en elektrisk spændingsforskel på - 70 mV. Et stimulus over tærskelværdien vil bevirke, at cellemembranens permeabilitet øges – natriumionerne, der aktivt bliver pumpet ud, strømmer livligt ind i nervecellen, og ændrer de elektriske forhold. Før var ydersiden positive – nu vil indersiden være let positive. Der har fundet en depolarisering sted, og i stedet for det normale hvilepotentiale er der nu et aktionspotentiale. Cellen vil reagere ved at sende kaliumioner ud for at formindske overskuddet af positive ioner, og det gør den så grundigt, at der kort efter er en negative ladning på indersiden, der er større end det normale hvilemembranpotential. Cellen har repolariseret sig, og natrium/kalium-pumpen vil genoptage sin vante funktion.

Man siger, jo flere kanaler der er, jo mere g (funktion af tid og strøm) vil stige under depolariseringen. Når kanaler er i gang med at lukke sig, går g tilbage til 0. Depolariseringen stopper når membranpotentialt nærmer E_{Na} og de drivende kræfter bliver mindre $V_m = E_{Na}$. Kanaler har to port, en aktiveringsport og en inaktiveringsport. Når membranen er depolariseret, begynder natriumkanaler 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 ineffektiv til at frembringe et aktionspotentiale
3. Tid for inaktivering er afgørende for absolutte og relative refraktær periode

Når der er depolarisering, vil flere af natriumkanaler åbne sig. Efter 1 msek. vil natriumladningen falde, og når natriumkanaler inaktiveres, åbnes kaliumkanalerne. Ohm's lov kan bruges til at beregne ledningen af natrium og kalium ionstrøm målt i voltage clamp:

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

$$I_K = g_K (V_m - E_K)$$

V_m er kontrolleret af voltage clamp, og E_{Na} og E_K er beregnes via Nernst ligning. I den sidste fase af aktionspotentialt er både inaktivering af natriumkanaler og aktivering af kaliumkanaler er med at producere refraktær periode.

Nerveimpulser 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 natrium sker gennem ionkanaler i axonmembranen ved indsnævringerne (nodes of Ranvier) af myelinskedene (formet af schwannske celler). Under myelinskederne findes der ingen natriumkanaler. Derfor reducerer myelinskedene lækagen gennem membranen, så den positive ladningsstrøm i axonet får lang rækkevidde. Dette medfører høj ledningshastighed.

Impulsledning langs et umyeliniseret axon: nerveimpulsen vandrer fra venstre mod højre. Indstrømningen af natrium gennem åbne ionkanaler i det aktiverede område depolariserer axonet. Lækagen gennem membranen reducerer rækkevidden af den positive ladningsstrøm i axonet, og dette begrænser ledningshastigheden.

Myelinskede er et fedtrigt materiale og virker isolerende og aktionspotentialet springer fra den ene ranvierske indsnævring til den næste. I disse indsnævringer er der en høj koncentration af spændingsafhængig natrium- og kaliumkanaler. 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 aktionspotentiale lige efter det første, uanset hvor meget man depolariserer membranen. I denne periode er cellen absolut refraktær. Dette skyldes, at de natriumkanaler der blev åbnet under aktionspotentialet, ikke blot lukkes, men inaktiveres efter den øgede natriumpermeabilitet. Efter denne periode kan cellen udløse nye aktionspotentialer. Så længe cellen er hyperpolariseret i forhold til hvilemembranpotentialet, må der sendes en stærkere strøm ind i cellen for at depolarisere membranen til tærskelværdien tidligt i denne fase. I denne periode er cellen relativt refraktær.

7. 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 potentielle 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.

Stedet 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:

$$N = 6.022 \times 10^{23} \text{ pr. mol.}$$

Hvis det drejer sig om elektrisk ladning:

$$z \times e \times V$$

hvor e er $1.602 \times 10^{-19} \text{ C}$

8. 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 hormonmekanismen 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 ikke kan 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 inde i cellen, og hæmmer endnu transport af glukose inde i cellen.

Der findes flere natriumtransportssystemer der er med til at transportere aminosyrer, glukose (SGLTs) og hormoner. Når natrium 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 dissociaret. Konformationsændring er kun muligt hvor begge (1:1) binder sig eller ingen af dem. Natrium går ind gennem apikal og kommer ud gennem basolateral membranen, og på den måde bevarer natriumgradient over begge

membraner. Natriumpumpen bruger energi fra hydrolyse af ATP. Natriumpumpen kaldes også for den sekundær transport, natrium bruger energi for at bygge natrium elektrokemisk gradient for at få den anden ion/hormon ind. Denne carrier 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.

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

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

9. Aktiv transport

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

Der er 3 typer af ion transport ATPases:

- F type – I mitokondrierne, protongradient generede af oxidative metabolism.
- V type – I organiser, lysosomer og vesikler.
- P type – Transport af variationer af ioner ind og ud af celler og organer f.eks. natriumpumpe i plasmamembraner, og sarkoplasmatiske/endoplasmatiske reticulum natriumpumpe (ATPase) sørger for lav natrium og høj kalium koncentrationer i cytosol samt bevarer cellens volumen.

I cellerne er der 120-130 mM kalium og 5-10 mM natrium (I protoreceptor/røde blodceller er der høj natrium og lav kalium) i ekstracellulær er der natrium = 145 mM og kalium = 4.5 mM.

Natriumpumpen er et integreret 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. Natriumpumpen hydrolyserer 1 ATP molekyle til ADP og P mens transporterer 3 natrium ud af cellen og 2 kalium ind i cellen. Cyklus starter med at MgATP bindes til hydrolytisk site alfa-subunit ved cytoplasmisk loop. Alfa-subunits har høj affinitet for natrium, når der sidder ATP. Når ATP spaltes til ADP og P, der sker en konformation og 3 natrium vippes ud af cellen, og affinitet over for natrium mindskes, men øges for kalium, når P bindes til subunit. Når 2 kalium bindes, proteinet igen forandrer sig og transporterer uorganisk P ind i cytoplasmaet. Kalium-binding site lukker til ekstracellulær og åbner indefra og lukker 2 kalium ind i cytoplasmaet pga. konformation, hvor affinitet for kalium falder. Når ATP sætter sig på subunits og P fjernes fra det, mindskes affiniteten for kalium, som hopper af, men øges for Na, som bindes.

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

Man har identificeret 4 slags natriumpumpe alfa-subunits:

- Alfa 1 er med til at bevare den lav koncentration af natrium i cytosolen. Aldosterone opregulerer alfa 1 som fremmer natriumabsorption i renal tubuli.
- Alfa 2 udtrykket øges ved hormone thyroid mens hjertesvigt nedsætter udtrykket.
- Alfa 3
- Alfa 4

Calcium ioner i cytoplasma er involveret i befrugtningen, kontraktion af muskler, i hormon- og neurotransmittere sekretion protein, regulering af fosfatase og andre enzymer. Højt calciumindhold 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. tilfældet ved natrium/kalium-pumpen.

Epitelceller er sat sammen via tights junctions. De deles op i apikal og basolateral membranen, hvor stoffer kan komme forbi. Der er 2 slags transportformer:

1. Paracellulær pathway – stoffer transporteres mellem celler
2. Transcellulær pathway – stoffer transporteres gennem celler

Der er forskellige transportformer til forskellige stoffer pga. forskellige epitelceller. Der er natriumpumpen i apikal og basolateral membranen og andre sekundær aktive transportprocesser. Så transport af stoffer ikke kun er afhængigt af diffusion men også ionkoncentrationsgradient. Vandet kan bevæge sig ind via transcellulær pathway, eller paracellulær pathway ved lækage pga. osmotiske kræfter, men bliver ført tilbage til blodbanen pga. hydrostatiske 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.