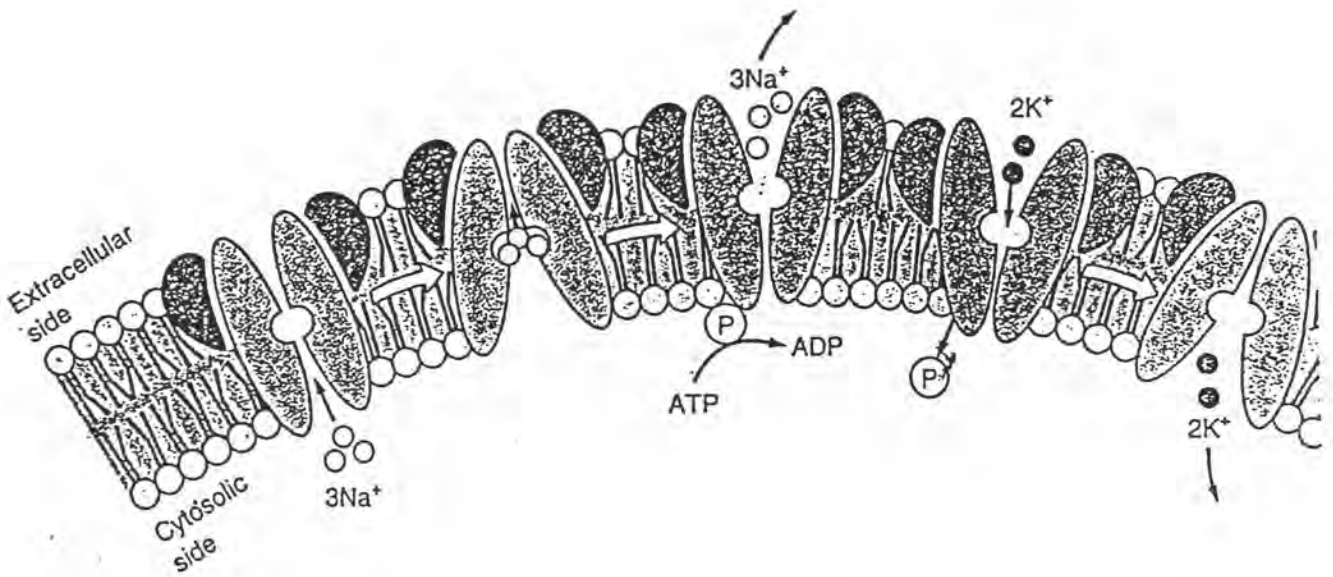
บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ปกติเซลล์ของร่างกายมีความเข้มข้นของโซเดียมไอออนภายในเซลล์ต่ำกว่า และมีความเข้มข้นของโพแทสเซียมไอออน ภายในสูงกว่านอกเซลล์ การที่เซลล์สามารถรักษาสภาวะความแตกต่างของความเข้มข้นของโซเดียม และโพแทสเซียม ระหว่างภายในและภายนอกเซลล์เช่นนี้ได้ด้วยอาศัยการขนส่ง (transport) โซเดียม และโพแทสเซียม ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ซึ่งการขนส่งดังกล่าวเป็นการขนส่งต้านทานเกรเดียนท์ (againt gradients of concentration and electrochemical gradients) กล่าวคือ เป็นการขนส่งสารจากด้านที่มีความเข้มข้นต่ำกว่าไปด้านที่มีความเข้มข้นสูงกว่า และต้องอาศัยพลังงานที่ได้จากการสลาย เอ ที พี (adenosine triphosphatase, ATP) เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า การขนส่งแบบกัมมันต์ (active transport)

เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส (Na,K-ATPase, E.C.3.6.1.37) หรือ ปั๊มโซเดียม (sodium pump) เป็นโปรตีนแก่น (integral protein) ที่แทรกอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ทั่วร่างกาย ทำหน้าที่สลาย ATP ให้เป็นพลังงาน พลังงานที่เกิดขึ้นจะถูกนำไปใช้ในการขนส่งโซเดียม ภายในเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ออกนอกเซลล์ และขนส่งโพแทสเซียมภายนอกเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าเซลล์ รูปที่ 1

การศึกษาเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส เริ่มจากใน ค.ศ.1938 Heppel and Schmidt รายงานว่าในเซลล์กล้ามเนื้อ มีการแลกเปลี่ยนโซเดียม และโพแทสเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ใน ค.ศ. 1940 Dean ได้พบว่าเซลล์กล้ามเนื้อมีการขนส่งโซเดียม ออกนอกเซลล์และขนส่งโพแทสเซียมเข้าเซลล์ต้านทานเกรเดียนท์ จึงได้เสนอความเห็นว่า น่าจะมีสิ่งที่มีลักษณะเป็น "ปั๊ม" ชนิดหนึ่งอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ขนส่ง



รูปที่ 1. โครงสร้างจำลองเอนไซม์ โซเดี่ยม โพแทสเซียม เอทีพีเอส

โซเดียมออกนอกเซลล์ และขนส่งโพแทสเซียมเข้าเซลล์ ต่อมาใน ค.ศ. 1948 Libet สังเกตพบว่าในส่วน sheath ของ giant axon มีเอ็นไซม์ ATPase อยู่ชนิดหนึ่งที่สามารถถูกกระตุ้นด้วยโซเดียม และโพแทสเซียม ร่วมกับแมกนีเซียมไอออน (Mg) ค.ศ. 1953 Schatzmann พบว่าวอเบน (ouabain) ซึ่งเป็นสารประกอบพวก cardiac glycosides สามารถยับยั้งการขนส่ง โซเดียม และ โพแทสเซียม ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงได้ (Skou and Esmann, 1992) ต่อมา Maizels (1954), Gardos (1954) ; Hodgkin and Keynes (1955) รายงานว่า สารให้พลังงานที่ถูกใช้ในขบวนการขนส่งไอออนบวกแบบกัมมันต์ในเซลล์เม็ดเลือดแดง และใน giant axon คือ triphosphate ester ในปี ค.ศ. 1957 Skou สรุปว่าสิ่งที่เรียกว่า "ปั๊ม" นี้เป็น ATPase ชนิดหนึ่งซึ่งเป็น membrane bound protein มีคุณสมบัติเร่งปฏิกิริยา (catalytic properties) ได้เรียกชื่อว่า เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ทำหน้าที่ขนส่งโซเดียม และโพแทสเซียม โดยขบวนการขนส่งแบบกัมมันต์ ในเวลาเดียวกัน Post and Jolly (1957) ได้รายงานว่า มีการขนส่งโซเดียมออกและโพแทสเซียมเข้าเซลล์เม็ดเลือดแดงในอัตรา 3 : 2 ใน ค.ศ. 1962 Hoftman ได้สรุปว่าสารให้พลังงานที่ถูกใช้ในการขนส่งแบบกัมมันต์ของโซเดียมและโพแทสเซียมในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงคือ ATP ชนิดเดียวเท่านั้นไม่ใช่สารให้พลังงานตัวอื่น (เช่น ITP หรือ UTP) Sen and Post (1964) พบว่าต้องใช้ ATP 1.16 โมล (mole) สำหรับการขนส่งโซเดียมออก 3 โมล และขนส่งโพแทสเซียมเข้าในเซลล์ 2 โมล Keman (1962) และ Thomas (1969) พบว่าการขนส่งโซเดียม และโพแทสเซียมดังกล่าวจะทำให้มีความต่างศักย์ไฟฟ้าเกิดขึ้น โดยภายในเซลล์จะมีศักย์ไฟฟ้าเป็นลบเมื่อเทียบกับนอกเซลล์ (In Skou and Esmann, 1992)

การอธิบายรูปแบบจำลอง (model) ของขบวนการขนส่งแบบกัมมันต์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์อาศัยทฤษฎีโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์แบบ fluid mosaic model (Singer and Nicolson, 1972) กล่าวคือเยื่อหุ้มเซลล์ประกอบด้วยไขมันเป็นแผ่น 2 ชั้นหันด้านที่ชอบน้ำ (hydrophillic part) ไว้ด้านนอก และหันด้านที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic part) เข้าหากันไว้ด้านใน มีโปรตีนผิว (peripheral protein) เกาะอยู่ตามผิว และมีโปรตีนแก่นเรียงตัวแทรกอยู่ภายในแผ่นไขมัน 2 ชั้นดังกล่าว โมเลกุลโปรตีนด้านที่

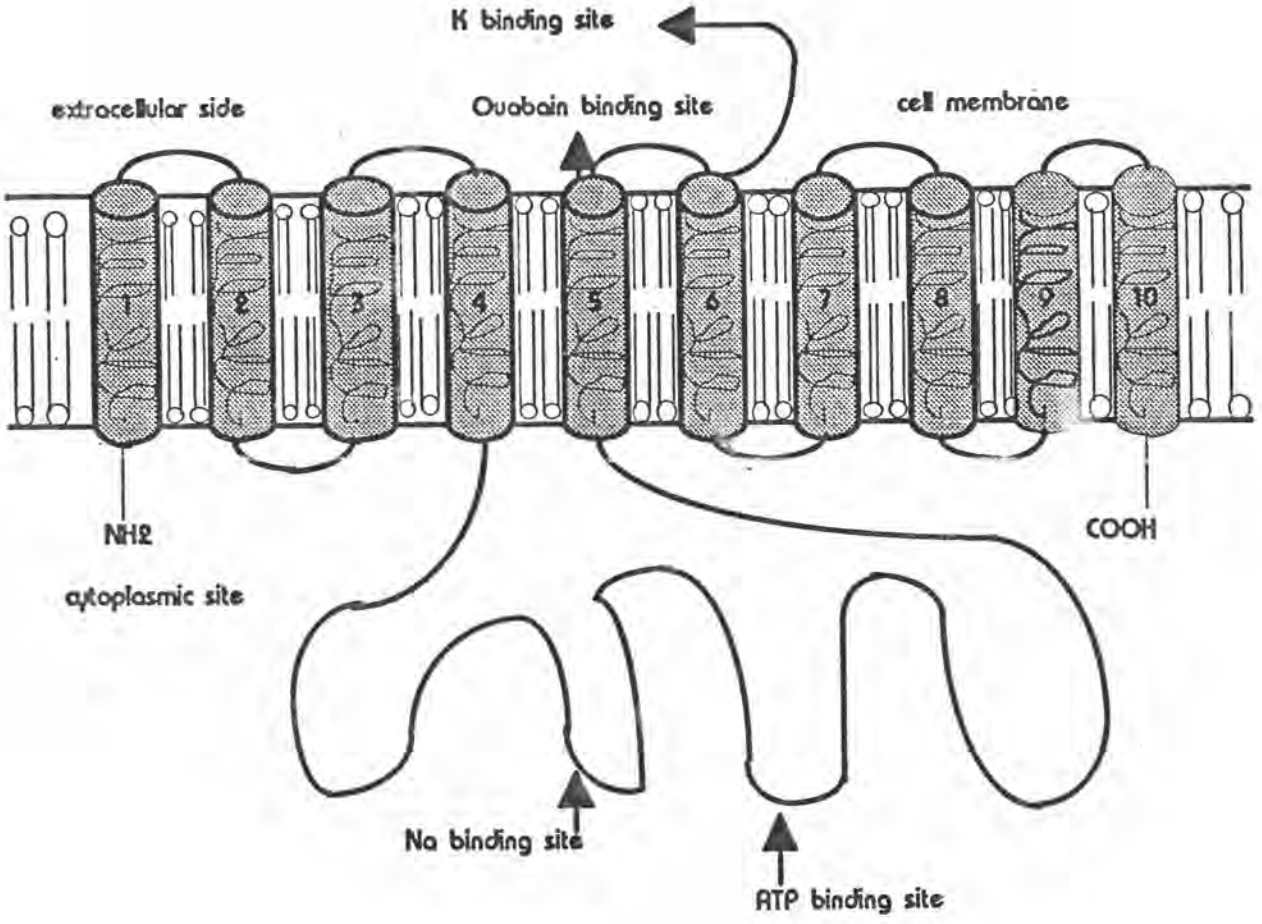
ชอบน้ำอยู่ทางด้านนอกเยื่อหุ้มเซลล์ ส่วนโมเลกุลโปรตีนด้านที่ไม่ชอบน้ำจะฝังตัวอยู่ภายในแผ่นไขมันทั้ง 2 ชั้น นำมาอธิบายรูปแบบจำลองของขบวนการขนส่งสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ว่า มีการขนส่งสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์โดยผ่านทางโปรตีนที่วางตัวเป็นช่องทาง (path way) เพื่อให้สารชอบน้ำ รวมทั้งไอออนต่าง ๆ ผ่านเข้าออกเยื่อหุ้มเซลล์ได้โดยขบวนการต่าง ๆ กัน

<u>โครงสร้างเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส</u>

เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส มีโครงสร้างพื้นฐานประกอบด้วยโซ่โพลีเพปไทด์ 2 หน่วยย่อย (subunit) ได้แก่ หน่วยย่อยแอลฟา (α-subunit) และหน่วยย่อยบีตา (β-subunit)

หน่วยย่อยแอลฟา มีน้ำหนักโมเลกุล 112,000 ดาลตัน เป็น glycosylated protein ชนิดหนึ่ง (Lingral, 1990) มีส่วนของคาร์โบไฮเดรทอยู่ด้วยเล็กน้อย (Pedemonte and Kaplan, 1990) คาร์โบไฮเดรทที่จับกับหน่วยย่อยแอลฟานี้เป็นอนุพันธุ์ของน้ำตาลชื่อ N-acetylglucosamine (Pedemonte and Kaplan, 1992) โซ่โพลีเพปไทด์ของหน่วยย่อยแอลฟาในสัตว์ชนิดต่างๆจะมีกรดอะมิโน (amino acid) ประมาณ 1010-1023 ตัว การจัดเรียงตัวของโซ่โพลีเพปไทด์ในเยื่อหุ้มเซลล์เป็นแบบไม่สมมาตร (asymmetry) ทั้งส่วนปลายอะมิโน (N-terminus) ส่วนปลายคาร์บอกซิล (C-terminus) และส่วนใหญ่ของโซ่โพลีเพปไทด์อยู่ทางด้านในเยื่อหุ้มเซลล์ บางส่วนของโซ่โพลีเพปไทด์เรียงตัวแทรกอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์เป็นช่วง ๆ (segment) จำนวนประมาณ 7-10 ช่วง ส่วนของโซ่โพลีเพปไทด์ที่เหลืออีกเล็กน้อยยื่นออกไปทางด้านนอกเยื่อหุ้มเซลล์ (รูปที่ 2) ส่วนของหน่วยย่อยแอลฟาที่ยื่นเข้าไปทางด้านในเยื่อหุ้มเซลล์ มีตำแหน่งให้ โซเดียม และ ATP เข้ามาจับได้ และส่วนที่ยื่นออกไปทางด้านนอกเยื่อหุ้มเซลล์ มีตำแหน่งให้โพแทสเซียม และวอเบนจับ

ลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนของหน่วยย่อยแอลฟาของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส มีความคล้ายคลึงกับของเอนไซม์เอทีพีเอสตัวอื่น ๆ คือ เหมือนกับของ

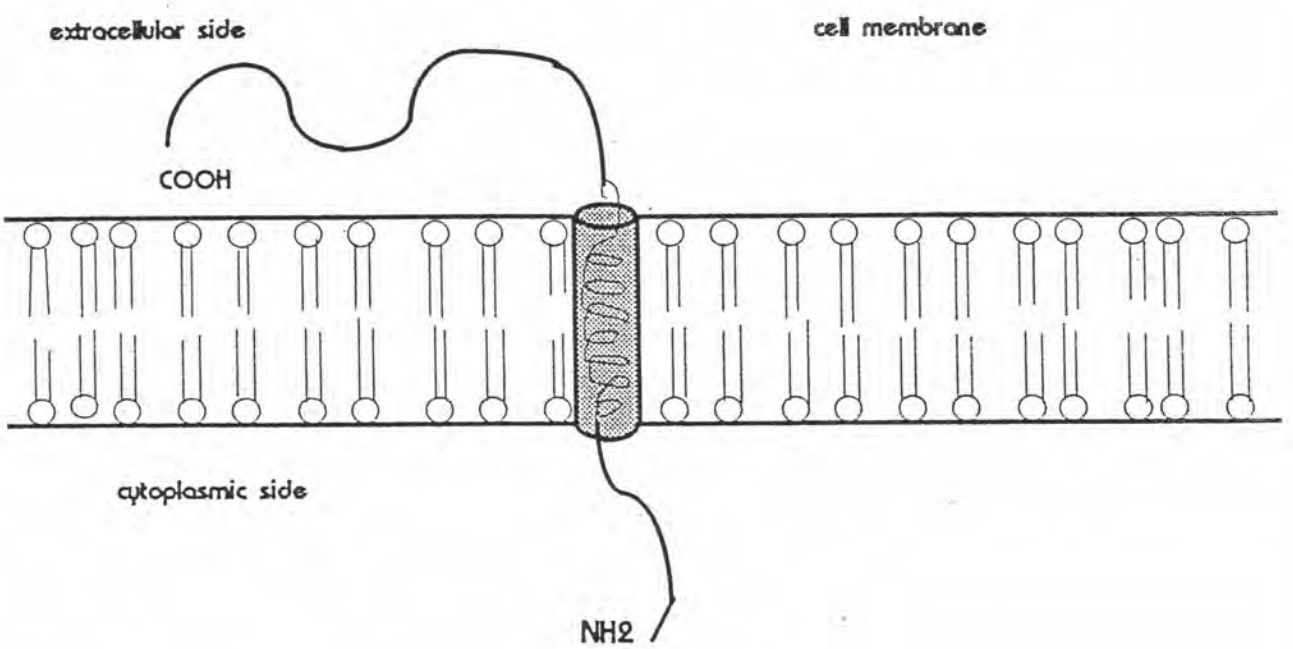


รูปที่ 2. โครงสร้างพื้นฐานของ alpha-subunit Na,K ATPase
ของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม เอทีพีเอส

เอนไซม์ ไฮโดรเจน-โพแทสเซียม เอทีพีเอส (H,K-ATPase) ที่ gastric mucosa และเหมือนกับของเอนไซม์ แคลเซียม เอทีพีเอส (Ca-ATPase) ที่ sarcoplasmic recticulum ถึงประมาณ 62 % และ ประมาณ 24 % ตามลำดับ (Sweadner ,1991)

ลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนของหน่วยย่อยแอลฟาคล้ายคลึงกันในเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ ของสัตว์ชนิดเดียวกัน และของสัตว์ต่างชนิดกัน และยังพบว่าที่ปลายอะมิโนของหน่วยย่อยแอลฟา มีลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนต่างกันสามารถแยกได้เป็น 3 ชนิด (3 isoforms) ได้แก่ หน่วยย่อยแอลฟา$_1$ (alpha$_1$, α_1) มีกรดอะมิโน 1021-1023 ตัว หน่วยย่อยแอลฟา$_2$ (alpha$_2$, α_2) มีกรดอะมิโน 1017-1020 ตัว และหน่วยย่อยแอลฟา$_3$ (alpha$_3$, α_3) มีกรดอะมิโน 1010-1013 ตัว ลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่ปลายอะมิโนของ หน่วยย่อยแอลฟา$_1$ เป็น Met-Gly-Lys-Gly-Val-, ของหน่วยย่อยแอลฟา$_2$ เป็น Met-Arg-Ala-Gly-Arg- และของหน่วยย่อยแอลฟา$_3$ เป็น Met-Gly-Asp-Lys-Lys- (Sweadner , 1989) พบ isoforms ทั้ง 3 ชนิด มากน้อยต่างกันในเนื้อเยื่อแต่ละชนิด เช่น ในไต และในปอด พบแต่หน่วยย่อยแอลฟา$_1$ ในเซลล์เม็ดเลือดแดง และในเซลล์กล้ามเนื้อพบหน่วยย่อยแอลฟา$_2$ มาก โดยพบหน่วยย่อยแอลฟา$_1$ และแอลฟา$_3$ ได้เล็กน้อย และในเนื้อเยื่อสมอง พบหน่วยย่อยแอลฟาทั้ง 3 ชนิด ในปริมาณใกล้เคียงกัน (Lingrel, 1992) อย่างไรก็ตามหน่วยย่อยแอลฟาทั้ง 3 ชนิด มีความสามารถเท่าเทียมกันในการขนส่งโซเดียม และโพแทสเซียม และการเกิดปฏิกิริยาฟอสโฟริเลชัน (phosphorylation) คือปฏิกิริยาการเติมหมู่ฟอสเฟต ที่ใช้ในขบวนการขนส่งแบบกัมมันต์ แต่มีความไว (sensitivity) ในการเข้าจับกับวอเบนต่างกัน พบว่าวอเบนสามารถเข้าจับกับหน่วยย่อยแอลฟา$_2$ และ หน่วยย่อยแอลฟา$_3$ ได้ดีกว่าเข้าจับกับหน่วยย่อยแอลฟา$_1$

หน่วยย่อยบีตา (-subunit) มีน้ำหนักโมเลกุล 35,000 ดาลตัน (Sweadner, 1989) เป็น glycosylated protein ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 300 ตัว (Shull,Lane and Lingral, 1986) โซ่โพลีเพปไทด์ของหน่วยย่อยบีตาเรียงตัวแทรกอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์เพียงช่วงเดียว ส่วนที่เหลือโผล่ออกด้านนอกเยื่อหุ้มเซลล์ และมีคาร์โบไฮเดรท

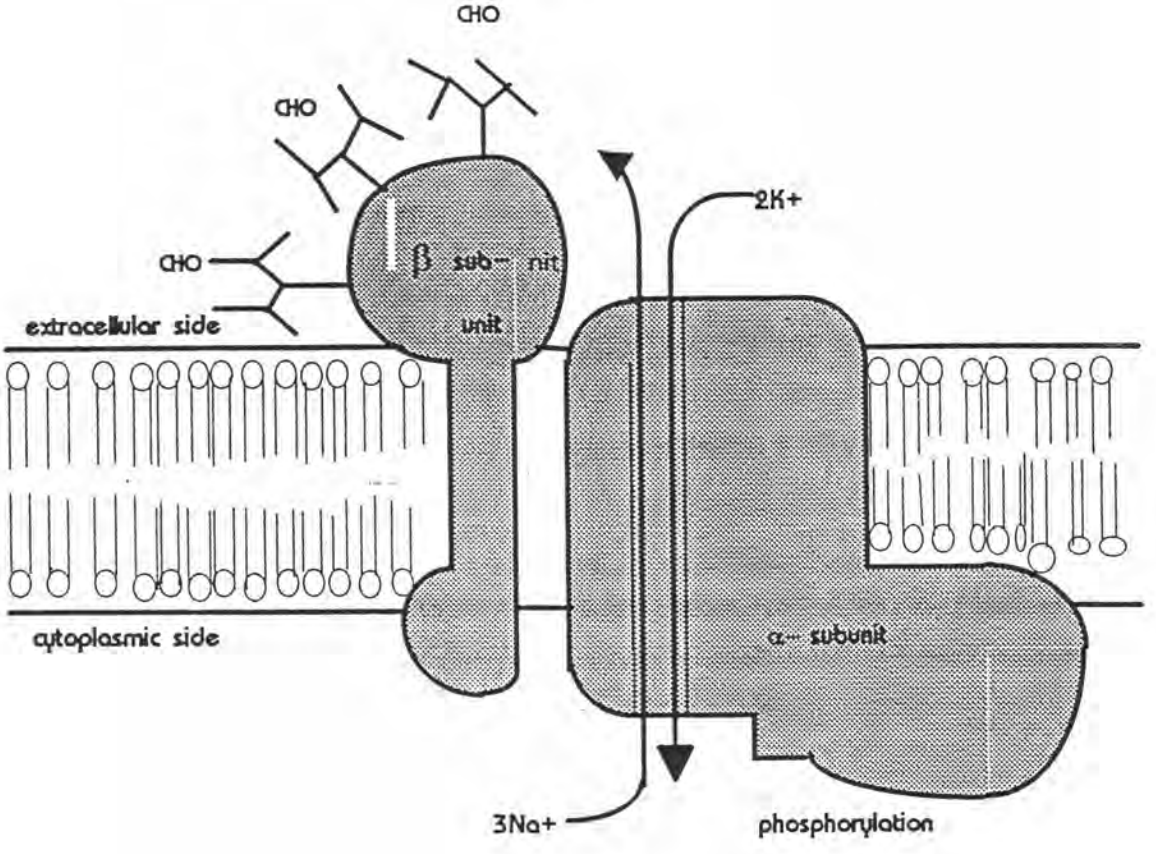


รูปที่ 3. โครงสร้างพื้นฐานของ Beta-subunit Na,K ATPase
ของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม เอทีพีเอส

จับ (รูปที่ 3) ปัจจุบัน พบ isoforms ของหน่วยย่อยบีตาในคน 2 ชนิด คือ หน่วยย่อยบีตา$_1$ (β_1) และหน่วยย่อยบีตา$_2$ (β_2) (Gloor et al, 1990) เนื้อเยื่อต่าง ๆ ของสัตว์แต่ละชนิดมีลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนของหน่วยย่อยบีตาต่างกัน (Sweadner, 1991) ถ้าแยกหน่วยย่อยบีตาออกจากหน่วยย่อยแอลฟา จะทำให้เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส สูญเสียความสามารถในการทำงาน Mc Donough (1990) รายงานว่าหน่วยย่อยบีตา ทำหน้าที่ควบคุมปริมาณของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์ และ Geering (1990) เชื่อว่า หน่วยย่อยบีตาจำเป็นต่อการขนส่งหรือการเคลื่อนย้ายเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส จากเอนโดพลาสมิก เรกติคูลัม (endoplasmic recticulum) มาแทรกตัวและเรียงตัวอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ให้ถูกต้อง (Skrirer, 1992)

พบว่าเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในรูปที่ทำงานได้ (holoenzyme) ที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์เป็น α_2/β_2 อย่างไรก็ตามพบว่าเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ที่อยู่ในรูป α/β สามารถทำงานได้เช่นกัน (Vasilets and Schwarz, 1993) รูปที่ 4

โพลิโซม (polysome) และเอนโดพลาสมิค เรคติคิวลัม ทำหน้าที่สังเคราะห์เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส เหมือนกับการสังเคราะห์โปรตีนทั่ว ๆไปแล้วส่งผ่าน Golgi ออกมาที่เยื่อหุ้มเซลล์แทรกอยู่ในแผ่นไขมัน 2 ชั้นเหมือนกับโปรตีนแก่นประเภทอื่น พบเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ได้ในเยื่อหุ้มเซลล์ทั่วร่างกาย เซลล์ต่างชนิดกันมีจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ต่อเซลล์แตกต่างกันได้ เช่น ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวมีจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ประมาณ 453 $\pm$104 (Schmalzing, Pfaff and Breyer-Pfaff,1981) และ 40,600 โมเลกุลต่อเซลล์ (Deluise and Flier,1985) ตามลำดับ ขณะที่ในเยื่อหุ้มเซลล์หลอดฝอยไตมีจำนวนหลายล้านโมเลกุลต่อเซลล์ (De Weer,1985)



รูปที่ 4. โครงสร้างพื้นฐานโปรตีน 2 ชนิดของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม เอทีพีเอส

การทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส

เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ทำงานได้โดยกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาฟอสโฟริเลชัน ในขณะที่มีโซเดียม และโพแทสเซียมอยู่ด้วย และมี แมกนีเซียมเป็นตัวกระตุ้น (cofactor) ทำให้ ATP ถูกสลายเป็น ADP (adenosine diphosphate) และมีหมู่ฟอสเฟตอิสระเกิดขึ้น พลังงานที่ได้จากการสลาย ATP เป็น ADP ทำให้เกิดการขนส่งโซเดียม และโพแทสเซียม ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ต้านทานเกรเดียนท์ เพื่อควบคุมสมดุลของโซเดียมและโพแทสเซียม และควบคุมระบบ Homeostasis ของร่างกาย

Albers (1967) และPost (1969) พบว่าเมื่อเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอสทำงานจะมีการเปลี่ยนแปลงของสารชีวเคมีภายในและภายนอกเซลล์ และมีการเปลี่ยนแปลงโครงรูป (conformation) ของเอนไซม์ได้เป็น 2 โครงรูป คือ โครงรูป E_1 และ โครงรูป E_2 (รูปที่ 5)

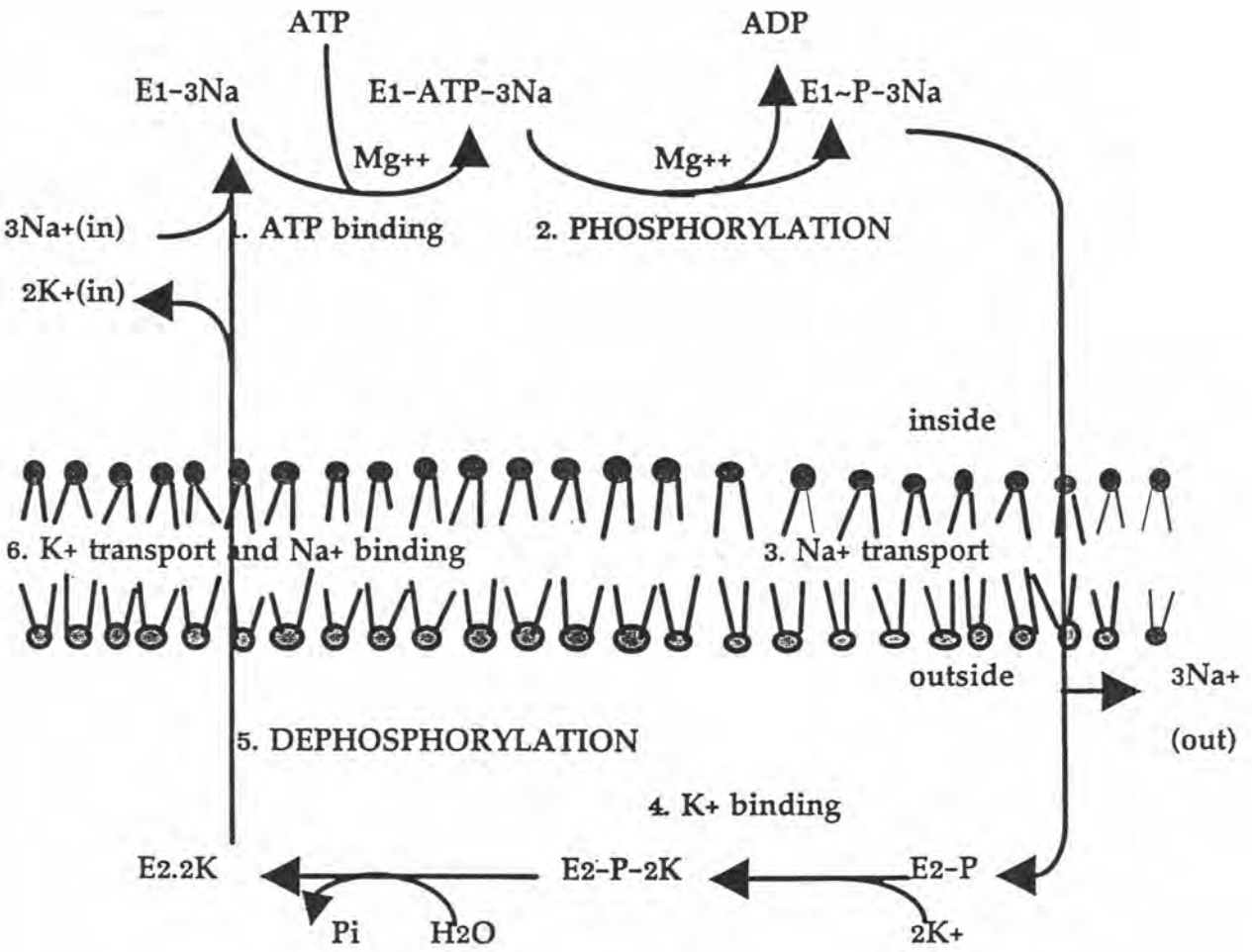
โครงรูป E_1 และโครงรูป E_2 ต่างกันที่ โครงสร้างตติยภูมิ (tertiary structure) คุณสมบัติในการเร่งปฏิกิริยา และคุณสมบัติในการจับอย่างจำเพาะกับสารต่าง ๆ (ligand specificity) โครงรูป E_1 มีตำแหน่งจำเพาะทางด้านในเยื่อหุ้มเซลล์สำหรับจับกับ โซเดียม และ ATP โครงรูป E_2 มีตำแหน่งจำเพาะทางด้านนอกเยื่อหุ้มเซลล์สำหรับจับกับ โพแทสเซียม และวอเบน

การเกิดปฏิกิริยาในขบวนการขนส่งแบบกัมมันต์มีลำดับดังนี้

1.โครงรูป E_1 จะจับกับ โซเดียม และ ATP ภายในเซลล์ มีแมกนีเซียม เป็นตัวกระตุ้นเกิดเป็นโครงรูปเชิงซ้อน (ternary complex) คือ E_1-ATP-Na_3

2.โครงรูปเชิงซ้อน E_1-ATP-Na_3 เกิดปฏิกิริยาฟอสโฟริเลชัน เกิดโครงรูปเชิงซ้อนที่มีพลังงานสูง E_1~P-Na_3 พร้อมสำหรับขนส่งโซเดียม ออกนอกเซลล์

3.เมื่อขนส่งโซเดียมออกนอกเซลล์แล้ว โครงรูป E_1~P-Na_3 จะเปลี่ยนเป็นโครงรูป E_2-P



รูปที่ 5. วัฏจักรการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม เอทีพีเอส

4.โครงรูป E_2-P รับ โพแทสเซียม ด้านนอกเซลล์เกิดโครงรูปเชิงซ้อน E_2-P-K_2

5.โครงรูปเชิงซ้อน E_2-P-K_2 เกิดปฏิกิริยาดีฟอสโฟริเลชัน (dephosphorylation) ทำให้ฟอตเฟตถูกปล่อยออกจากตัวเอนไซม์ เกิดเป็นโครงรูป E_2-K_2

6.เมื่อมีการปล่อยฟอสเฟตออก โพแทสเซียมจะถูกปล่อยเข้าในเซลล์ พร้อมกับมีการเปลี่ยนโครงรูปเอนไซม์ เป็นโครงรูป E_1 พร้อมที่จะจับกับ โซเดียม ภายในเซลล์ต่อไป

<u>ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส</u>

ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ (factors) ดังนี้

1. จำนวนของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ที่เยื่อหุ้มเซลล์

2. ความเข้มข้นของสับเสตรท ได้แก่ ATP

3. การมีสารที่สามารถยับยั้งการทำงานหรือการเปลี่ยนโครงรูปของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส

4. การมีสารที่ช่วยหรือกระตุ้นให้เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ทำงานเพิ่มขึ้น

ปัจจัยหลายประการดังกล่าวมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ให้มีอัตราเร็วขึ้นหรือช้าลงได้ สรุปได้ดังนี้

<u>จำนวน (Number) ของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส</u>

จำนวนของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของโซเดียม ในเซลล์ (Na_i) และความเข้มข้นของโพแทสเซียม นอกเซลล์ (K_o) ถ้าจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส สูง การทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์หลายชนิดจะสูงตาม เช่น ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง (Schmatzing et al,1981) และ เซลล์เม็ดเลือดขาว (Filter et al, 1981) เป็นต้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เกิดพยาธิสภาพ พบการเปลี่ยนแปลงในลักษณะ

คล้ายคลึงกัน เช่น ในผู้ป่วยภาวะไตวายมีจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เม็ดเลือดขาว และเซลล์กล้ามเนื้อลดลง พบว่ามีการทำงานเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ลดลงตาม และพบว่ามีความเข้มข้นโซเดียมภายในเซลล์สูงขึ้นด้วย (Kaji,deepak,and Thomas khan,1987) เป็นต้น

ปริมาณ ATP ภายในเซลล์

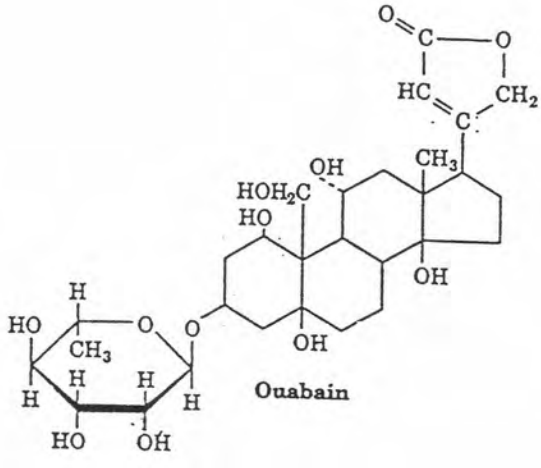
ถ้าปริมาณ ATP ภายในเซลล์น้อยลง การทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส จะน้อยลงตาม

สารยับยั้งการทำงานหรือการเปลี่ยนโครงรูปของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส

ยาและสารหลายชนิดสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ได้ ทำให้อัตราการขนส่ง โซเดียม ออกนอกเซลล์หรืออัตราการขนส่ง โพแทสเซียม เข้าสู่เซลล์ช้าลง ขึ้นอยู่กับชนิดของยาหรือสารยับยั้งเหล่านั้น ได้แก่

Cardiac glycoside หรือ Digitalis glycoside Cardiac glycoside ที่สำคัญมี 4 ตัว คือ วอเบน , ดีจ็อกซิน (Digoxin) , ดิจิท็อกซิน (Digitoxin) และ เดสลาโนไซด์ (Deslanoside) สกัดได้จากพืช Digitalis purpurea สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส โดยการจับที่ตำแหน่งจำเพาะของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ทางด้านนอกเยื่อหุ้มเซลล์ เรียกตำแหน่งจำเพาะนี้ว่า ตัวรับวอเบน (ouabain reeepter) ขณะที่เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส อยู่ในโครงรูป E_2-P ทำให้ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาดีฟอสโฟริเลชัน เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส จึงไม่สามารถขนส่งโพแทสเซียมเข้าเซลล์ได้ Cardiac glycoside แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในแง่เมแทบอลิซึม (metabolism) ได้แก่ การดูดซึม การกระจาย และการเปลี่ยนแปลงของ

a)



b)

รูปที่ 6 a แสดงภาพใบของพืช purple foxglove ใช้สำหรับสกัดสาร cardiac glycosides วอเบน

b แสดงโครงสร้าง วอเบน

ยาในร่างกาย แต่มีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส คล้ายกัน Cardiac glycoside ตัวสำคัญที่ถูกนำมาใช้ศึกษาการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส คือ วอเบน (รูปที่ 6)

สารที่มีคุณสมบัติคล้ายวอเบน (ouabain-like substance) สารเหล่านี้เข้าจับกับเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ตรงตำแหน่งตัวรับวอเบน และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ได้เช่นเดียวกับที่วอเบนยับยั้ง สามารถแยกสกัดสารนี้ได้ในพลาสมาของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (hypertention) (Hamlyn et al,1982) ผู้ป่วยโรคไตวาย (renal failure) (Izumo et al,1984) และพบว่าสารเหล่านี้จะลดความสามารถของวอเบนในการเข้าจับกับเอนไซม์โซเดียม โพแทส เซียม-เอทีพีเอส

วานาเดต (vanadate) มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับฟอสเฟต สามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ที่ใช้ ATP เป็นสารให้พลังงานได้ทุกตัว วานาเดตยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส โดยเข้าจับกับโครงรูป E_2 ของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ตรงตำแหน่งที่ฟอสเฟตเข้าจับทางด้านในเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้โครงรูป E_2 เปลี่ยนเป็นโครงรูป E_1 ไม่ได้ และเกิดปฏิกิริยาฟอสโฟริเลชันช้าลง ทำให้ขนส่ง โซเดียม ออกนอกเซลล์ช้าลง ถ้ามี ATP สูงจะป้องกันไม่ให้วานาเดตจับกับเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส (Robinson and Mercer, 1981)

Oligomycin เป็นยาปฏิชีวนะชนิดหนึ่ง สามารถลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาฟอสโฟริเลชัน ทำให้อัตราการเปลี่ยนโครงรูปจากโครงรูป E_1-P-Na_3 เป็นโครงรูป E_2-K_2 ช้าลง ทำให้การขนส่ง โซเดียม ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ช้าลงตาม (Glynn, 1985)

N-etylmalaimide (NEM) มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส เหมือน oligomycin (Fahn et al, 1966)

สารที่ช่วยหรือกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส

ฮอร์โมนหลายชนิดช่วยกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ได้แก่

แคตีคอลลามีน (catecholamine) ทำให้เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ทำงานเพิ่มขึ้น โดยการออกฤทธิ์ผ่าน cAMP (cyclic adenosine monophosphate) และยังช่วยลดความสามารถในการยับยั้งของวานาเดต ทำให้เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ทำงานได้ดีขึ้น (Cluasen,1986 และ Naylor,1987)

อินซูลิน (insulin) กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ที่เยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อทำให้โพแทสเซียม เข้าสู่เซลล์เพิ่มขึ้น โพแทสเซียมในพลาสมาจะลดลง (Moore, 1983)

อัลโดสเตอโรน (aldosterone) กระตุ้นการสังเคราะห์ เอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ที่เซลล์หลอดฝอยไตคอลเลกติ้ง (renal collecting tubule) (Geering, 1985b)

ฮอร์โมนธัยรอยด์ (thyroid hormone) ช่วยกระตุ้นการทำงานของ cAMP ทำให้การสร้างเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส เพิ่มขึ้น (Norgaard, 1983)

วิธีการศึกษาเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส

1. การศึกษาจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส (number of sites per cell) ในปี ค.ศ. 1969 Hoftman ได้นำ วอเบน ติดสลากด้วยสารกัมมันตรังสีทริเทียม (tritium, 3H) เป็น [3H]-ouabain มาทำการทดลองให้จับกับเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง และวัดปริมาณ

กัมมันตรังสีที่เกิดจาก [3H]-ouabain เข้าไปจับที่ตำแหน่งตัวรับวอเบนของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ทางด้านนอกเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง ปริมาณกัมมันตรังสีของ [3H] ที่จับบนผิวเซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นตัวแทนจำนวนโมเลกุลของวอเบนที่เข้าไปจับกับเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส วัดหน่วยเป็น ouabain binding sites per cell (OBS) คือค่าจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ต่อเซลล์ (Schamalzing, 1981) หรือวัดหน่วยเป็นความเข้มข้นของ [3H]-ouabain ต่อความเข้มข้นของโปรตีนในเยื่อหุ้มเซลล์ (fmol/mg.prot) (Songu-Mize,et al.,1987) หรือเป็นความเข้มข้นของกัมมันตรังสี [3H]-ouabain ต่อจำนวนเซลล์ (pmol/10^9 cell) (Khan,1987) วิธีการศึกษาเหล่านี้เป็นวิธีที่จำเพาะ แม่นยำ และรวดเร็ว สามารถนำมาศึกษาเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ เช่น เซลล์เม็ดเลือดแดง เซลล์เม็ดเลือดขาว และเซลล์กล้ามเนื้อ เป็นต้น

2. การศึกษาการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส
อาจทำได้ 2 วิธี คือ

2.1 การศึกษาค่ากัมมันตภาพ (activity) หมายถึงความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในการย่อยสลาย ATP ศึกษาได้โดยวัดปริมาณฟอสฟอรัสอิสระ (free phosphorus) ที่เกิดขึ้นหลังการสลาย ATP
ต่อหน่วยความเข้มข้นของโปรตีนในเยื่อหุ้มเซลล์ต่อหน่วยเวลา (nmolP_i/mg.prot./hr) (Deluise et al,1982)

2.2 การศึกษาอัตราการขนส่ง โซเดียม หรือ โพแทสเซียม ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (Na or K transport rate) อาจศึกษาอัตราการขนส่งโซเดียม ได้โดยเตรียมสารไอโซโทป คือ 22Na ไว้ในน้ำยาเลี้ยงเซลล์ (medium) ที่อยู่ในสภาวะและอุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการขนส่งไอออนผ่านเซลล์ นำมาอินคิวเบท (incubate) กับเซลล์ที่ต้องการศึกษาภายในเวลาที่กำหนด วัดอัตราการขนส่ง 22Na ออกนอกเซลล์ (22Na-efflux) หรืออัตราการขนส่ง 22Na เข้าเซลล์ (22Na-influx) อาจหาอัตราการขนส่ง โพแทสเซียม เข้า

เซลล์โดยศึกษาอัตราการขนส่ง 86Rb เข้าเซลล์ (86Rb-influx) 86Rb มีคุณสมบัติจับกับเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส แทน โพแทสเซียมได้ ดำนวณอัตราการขนส่งไอออนต่อจำนวนเซลล์ต่อหน่วยเวลา (Khan, 1987)

<u>การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในโรคต่าง ๆ</u>

อาจพบค่ากัมมันตภาพและจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ลดลงหรือเพิ่มขึ้นได้ในผู้ป่วยโรคต่างๆ เช่น ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง มีค่ากัมมันตภาพและจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง มีความเข้มข้นของ โซเดียม ภายในเซลล์เม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น (Quintenille, 1987 ; Songu-Mize, 1990) ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic renal failure) และโรค Hyperthyroidism มีค่ากัมมันตภาพและจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ลดลง มีความเข้มข้นของ โซเดียม ภายในเซลล์เม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น (Kaji, 1987 ; Dasmahapatra, 1989) แต่ผู้ป่วยโรค Hypothyroidism และโรค Kwarshiorkor มีค่ากัมมันตภาพและจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น (Dasmahapatra, 1985 ; Kaplay, 1978 ; Narayanareddy, 1982) เป็นต้น ได้แสดงการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงในโรคอื่น ๆ ไว้ในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 แสดงโรคต่าง ๆ ที่พบค่ากัมมันตภาพและจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเซลล์เม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น

โรคที่พบ	เอกสารอ้างอิง
ค่ากัมมันตภาพเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส เพิ่มขึ้น	
Sickle cell anemia	Luthra, 1982
Protein-calorie malnutrition	Narayanareddy, 1978
Hypothyroidism	Dasmahapatra, 1985
Kwashiorkor	Kaplay, 1978
จำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส เพิ่มขึ้น	
Kwashiorkor	Narayanareddy, 1982
Potassium depletion	Erdmann, 1977
Obesity	Ash, 1983
Sickle cell anemia	Izumo, 1987

ตารางที่ 2 แสดงโรคต่าง ๆ ที่พบค่ากัมมันตภาพและจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง

โรคที่พบ	เอกสารอ้างอิง
ค่ากัมมันตภาพเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ลดลง	
Diabetes Mellitus type I	Finotti และ Palatini, 1986
Hypertension	Quintanilla และคณะ, 1987
Hyperthyroidism	Dasmahapatra และคณะ, 1989
Chronic renal failure	Kaji และคณะ, 1987
Rheumatoid arthritis	Testa และคณะ, 1987
Depressive psychosis	Naylor, 1987
จำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ลดลง	
Marasmus	Narayanareddy, 1982
High cell sodium	Schmatzing, 1981
Chronic renal failure	Cheng, 1984
IDDM	Baldini, 1989
Hypertension	Songu-Mize, 1990

จะเห็นได้ว่าในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในโรคต่าง ๆในคนนั้น ผู้วิจัยนิยมใช้เซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นเซลล์ตัวอย่างในการศึกษา เนื่องจากผู้วิจัยมีความสะดวกในการเก็บเซลล์ตัวอย่างจากผู้ป่วยที่นำมาศึกษา อย่างไรก็ตามการศึกษาเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส โดยใช้เซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นเซลล์ต้นแบบ มีข้อเสียเปรียบคือ เซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นเซลล์ที่ไม่มีนิวเคลียส ทำให้ไม่อาจยืนยันได้ว่า การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในเซลล์เม็ดเลือดแดง จะเหมือนกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในเซลล์อื่น ๆ ที่มีนิวเคลียสของร่างกายหรือไม่

มีการศึกษาเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเนื้อเยื่ออื่นในโรคต่าง ๆ น้อย เนื่องจากการเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อเพื่อนำมาวิเคราะห์ ต้องทำด้วยการผ่าตัด ทำให้มีความยุ่งยากในการเก็บตัวอย่าง ผู้ป่วยต้องเจ็บตัวเพิ่มขึ้น และเนื่องจากเนื้อเยื่อมีลักษณะเป็นชิ้นเนื้อไม่ได้เป็นเซลล์เดี่ยว ทำให้มีความยุ่งยาก ต้องอาศัยเครื่องมือซับซ้อนมากขึ้นในการเตรียมและเลี้ยงเซลล์เพื่อศึกษา

ปัจจุบัน จึงมีการนำเซลล์เม็ดเลือดขาวซึ่งเป็นเซลล์ที่มีนิวเคลียสมาศึกษามากขึ้น เซลล์เม็ดเลือดขาวนี้ น่าจะเป็นตัวแทนเซลล์ที่มีนิวเคลียสอื่นของร่างกายได้ เนื่องจากเซลล์เม็ดเลือดขาวมีข้อได้เปรียบที่สำคัญคือ

1. เป็นเซลล์ที่มีนิวเคลียส มีคุณสมบัติทางชีวเคมีคล้ายคลึงกับเซลล์กล้ามเนื้อหรือเซลล์ตับ การเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ในเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เกิดขึ้น น่าจะคล้ายคลึงกับในเซลล์อื่น ๆ ในร่างกาย

2. เซลล์เม็ดเลือดขาวมีอายุประมาณ 7 วัน ทำให้สามารถติดตามผลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายหลังการรักษาได้รวดเร็ว

3. สามารถเก็บตัวอย่างเซลล์เม็ดเลือดขาวได้ง่ายกว่าเซลล์เนื้อเยื่ออื่น ๆ ของร่างกาย

ตารางที่ 3 แสดงโรคต่างๆที่พบค่าอัตราการขนส่ง 22Na ออกนอกเซลล์, อัตราการขนส่งรูบิเดียม (86Rb) เข้าเซลล์, กัมมันตภาพเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส และจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเซลล์เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น

โรคที่พบ	เอกสารอ้างอิง
อัตราการขนส่ง 22Na ออกนอกเซลล์เพิ่มขึ้น	
Obesity	Ng,L.L. 1987c
Hypertension	Baron, 1986
Malnorishment	Patrick, 1977
Hyperthyroidism	Khan,F.A.,1987
Cushing's syndrome	Ng,L.L., 1988
Acromegaly	Ng,L.L., 1987a
อัตราการขนส่ง 86Rb เข้าเซลล์เพิ่มขึ้น	
Hyperthyroidism	Khan,F.A.,1987, 1987
Glucose loading	Turaihi, 1988a
ค่ากัมมันตภาพเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส เพิ่มขึ้น	
Leukemia	Logan, 1982
จำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส เพิ่มขึ้น	
Hyperthyroidism	Khan,F.A., 1987
Glucose loading	Turaihi, 1988a

ตารางที่ 4 แสดงโรคต่างๆที่พบค่าอัตราการขนส่ง 22Na ออกนอกเซลล์, อัตราการขนส่งรูบิเดียม (86Rb) เข้าเซลล์, กัมมันตภาพเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส และจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเซลล์เม็ดเลือดขาวลดลง

โรคที่พบ	เอกสารอ้างอิง
อัตราการขนส่ง 22Na ออกนอกเซลล์ ลดลง	
Secondary hypoadrenalism (cortisol defeciency)	Ng,L.L., 1987b
Diabetes	Ng,L.L., 1987c
Advanced cirrhosis	Sewell, 1981
อัตราการขนส่ง 86Rb เข้าเซลล์ ลดลง	
Anorexia nervosa	Turaihi, 1988b
Hypothyroidism	F.A. Khan, 1987
ค่ากัมมันตภาพเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ลดลง	
Fulminant hepatic failure	Alam ,1977
จำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ลดลง	
Anorexia nervosa	Turaihi, 1988

มีรายงานการศึกษาความผิดปกติของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาว ในภาวะต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 3 และตารางที่ 4

การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาวมักคล้ายคลึงกับการเปลี่ยนแปลงที่พบในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง เช่น ผู้ป่วยโรคไตวาย มีค่ากัมมันตภาพเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาวลดลง ผู้ป่วยโรค malnorishment มีค่าอัตราการขนส่ง โซเดียม ออกนอกเซลล์ของเซลล์เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น (หมายถึงการทำงานของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส)เพิ่มขึ้น เช่นเดียวกับที่พบในเซลล์เม็ดเลือดแดง อย่างไรก็ตาม อาจพบการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์อื่น ๆ แตกต่างจากที่พบในเซลล์เม็ดเลือดแดง เช่น ผู้ป่วยโรค Hyperthyroidism มีค่ากัมมันตภาพและจำนวนเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง (Dasmahapatra, 1985) แต่มีค่าทั้งสองในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาวและในเซลล์กล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น (Knan,1987) และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสเตอร์รอยด์มีอิทธิพลทำให้ค่ากัมมันตภาพเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ เพิ่มขึ้นด้วย เช่น ในเซลล์กล้ามเนื้อลายหนู (Asono,1976) ในเซลล์เนื้อไตชั้นนอก (renal cortex) และในเซลล์ตับหนู (Gambert,1981) เป็นต้น

จากการพบการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ในเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาวสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในเนื้อเยื่ออื่นๆ ดังนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวน่าจะเป็นตัวแทนที่ดีของเซลล์ที่มีนิวเคลียสของร่างกายในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ โซเดียม โพแทสเซียม-เอทีพีเอส ได้เหมาะสมกว่าเซลล์เม็ดเลือดแดง