

Biofysik-Kompendium



Udarbejdet af
2.sem 2003
Stud. Med. Mark Niegsch

Indhold

INDHOLD	2
1. TRANSPORTPROCESSER.	4
1.1 STOFTRANSPORT I ET FRIT UBEGRÆNSET MEDIUM	4
J (FLUXEN)	4
FICK'S LOV	5
1.2 MEMBRANTRANSPORT	6
PERMEABILITETSKOEFFICIENTEN	6
1.3 LIGEVÆGTSPOTENTIAL & DIFFUSIONSPOTENTIAL	6
NERNST-LIGNINGEN	7
DIFFUSIONSPOTENTIALET	8
1.4 OSMOSE	8
1.5 DONNANLIGEVÆGT	9
1.6 DEN LEVENDE CELLES MEMBRANPOTENTIAL	10
1.7 TRANSPORT Gennem CELLEMEMBRANER	12
1.7.1 PASSIVE TRANSPORTMEKANISMER	12
1.7.2 AKTIV TRANSPORT	14
1.7.3 COTRANSPORT (SYMPORT), ANTI-PORT OG "SEKUNDÆR AKTIV TRANSPORT)	15
2. ALMEN NERVEFYSIOLOGI	15
2.1 PERIFERE NERVER	15
2.2 AKTIONSPOTENTIALET	17
2.3 AKTIONSPOTENTIALETS PROPAGERING	20
3. CELLULÆR SIGNALERING/KOMMUNIKATION.	22
3.1 SIGNALERINGSTYPER:	22
PARAKRIN	22
SYNAPTISK	22
ENDOKRIN	23
AUTOKRIN	23
GAP-JUNCTIONS	23
NO	24
3.2 IONKANALER.	25
3.3 G-PROTEIN-KOBLEDE RECEPTORER.	25
CAMP	26
Ca^{2+}	27
Ca^{2+} /CALMODULIN.	27
IP ₃ :	28
DAG	28
G-PROTEIN REGULERING AF IONKANALER:	28

3.4 ENZYM-KOBLEDE RECEPTORER.	29
RECEPTOR TYROSIN KINASER.	29
RAS.	30
MAP-KINASE.	30
PI 3-KINASE/PROTEIN KINASE B – CELLEOVERLEVELSE OG VÆKST.	31
<u>4. IMPULSTRANSMISSION OVER CELLEGRÆNSER.</u>	<u>31</u>
4.1 NEUROMUSKULÆR TRANSMISSION.	32
4.2 INTERNEURAL TRANSMISSION.	34
<u>5. ALMENE SENSORISKE RECEPTORMEKANISMER</u>	<u>35</u>
5.1 ADAPTATION	37
5.2 OVERFØRINGSFUNKTION OG DYNAMIKOMRÅDE.	38
<u>6 ALMEN MUSKELFYSIOLOGI</u>	<u>39</u>
6.1 ALMENT OM KONTRAKTILITET	39
6.2. KONTRAKTIONSTYPER OG MEKANISKE EGENSKABER FOR EN TVÆRSTRIBET SKELETMUSKULATUR.	42
6.3 MUSKELFIBERENS FUNKTION I RELATION TIL FINSTRUKTUREN	45
6.4. EXCITATIONS-KONTRAKTIONSKOBLINGEN I TVÆRSTRIBET MUSKULATUR	46

1. TRANSPORTPROCESSE.

Transport over fysiologisk membran af mosaikmodel. Dvs. opbygning af membranen som et dobbelt bifasisk lag af phospholipider med integrale membranproteiner. Orienteringen af de bifasiske phospholipider, således at de hydrofile hoveder vender ud mod de omgivende rum og de hydrofile ender vender mod membranens kerne, medfører en adskillelse af de to rums vandfaser med opløste polære og større molekyler.

1.1 Stoftransport i et frit ubegrænset medium

J (fluxen) for et givent stof defineres som mængden af stof der pr. sekund passerer et givent areal af en membran anbragt vinkelret på udbredelsesretningen.

$$J = \text{mol} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$$

Unidirectionel flux: transport fra en side til den anden.

Net flux: netto transport over membranen dvs. differensen mellem de to modsatte rettede unidirectionelle fluxer.

Når de to unidirectionelle fluxer er lige store vil net flux være lig 0 og der er opstået en Ligevægt.

Fluxen kan beskrives ved $J = N \cdot v = B \cdot N \cdot X$. Hvor :

- N eller C (koncentration)= med antallet af molekyler der befinder sig i 1m^3 af mediet.
- v = hastigheden hvormed molekylerne bevæger sig gennem mediet. Afhænger af de drivende kræfter diffusion (koncentrationsforskellen) og migration (fx. Elektrisk gradient eller tyngdekraften).
- B = mobilitet/bevægelighed i mediet som afhænger af friktionen og kraften.= $\text{m} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{N}^{-1}$.
- X eller f = den drivende kraft for molekylerne dvs., migrationskraften.

De nævnte drivende kræfter opdeles i diffusions- og migrationskræfter.

For migrationen er det de ydre kræfter, som fx. Elektrisk tiltrækning/afstødelse og tyngdekraften, bidrage til molekylernes vandring.

For diffusion er det koncentrationsgradienten der er af betydning. Da alle molekyler bevæger sig uafhængigt af hinanden i et medium, vil der gennem en membran, passivt passere molekyler fra begge sider. Da antallet af molekyler hvis bevægelsesretning går gennem membranen er afhængig af koncentrationen, vil der ske en nettotransport fra høj mod lav koncentration.

Fick's lov beskriver fluxens afhængighed molekylernes koncentrationsgradient samt bevægelighed i mediet.

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad \text{Hvor } D \text{ er diffusionskoefficienten og } \frac{dC}{dx} \text{ er koncentrationsgradienten over afstanden}$$

dx (Dvs. ændringen i koncentrationen af molekyler fra afstanden x_1 til x_2).

Diffusionskoefficienten D , er en konstant som beskriver en molekyletypes bevægelighed i en membran under givne betingelser. Dvs. at der tages højde for både molekylets og mediets egenskaber, som størrelse og form af molekylet og mediets viskositet mm.

Som nævnt ovenfor udfører molekyler i en vandig opløsning bevægelser uafhængigt af hinanden. Disse bevægelser ses i form af et zig-zag mønster som skyldes vandets termiske bevægelser. Herved skubber vandmolekylerne til de observerede molekyler og de mange sammenstød resulterer i dette bevægelsesmønster, også kaldet brown'ske bevægelser.

Molekylerne bevæger sig således i alle retninger uafhængig af hinandens bevægelsesmønstre. Dette medfører at der for molekylerne registreres en middelforskydning som beskriver hvorledes molekylerne til tiden t har bevæget sig afstanden x i alle retninger ud fra startpunktet.

Middelforskydningen beskriver derfor en middel afstand som molekylerne bevæger sig i løbet af tiden t . Dette vil sige at hvis der er en stor middelforskydning vil man observere at molekylerne diffunderer hurtigere ud i mediet. Dvs. når middelforskydningen er stor vil diffusionskoefficienten ligeledes være stor. Jvf. Einstein-Smoluchowski-ligningen:

$$D = \frac{s^2}{2t} \quad \text{Hvor } s = \text{standardafvigelsen på forskydningen} \ \& \ t = \text{forløbne tid.}$$

For diffusionskoefficienten D og molekylers bevægelighed B ses en sammenhæng som nedenstående.

$$D = k \cdot T \cdot B \quad \text{Hvor } k = \text{Boltzmanns konstant} \ \& \ T = \text{temperatur.}$$

Ved elektrodifusion er den samlede transport et produkt af migration og diffusion. Derfor er størrelsen af denne afhængig af både ionens mobilitet, koncentration og desuden af de elektriske drivkræfter.

1.2 Membrantransport

Permeabilitetskoefficienten P er et udtryk for et molekyles evne til at passere en membran.

Denne er et produkt af molekylets opløselighedskoefficient α og diffusionskoefficient D i membranen, samt af membranens tykkelse h .

$$P = \frac{\alpha D}{h} = \frac{\alpha k T B}{h}$$

Forenklet udgave af Fick's lov, for beregning af flux ved diffusionsretning (1) \rightarrow (2)

$$J = P (C^{(1)} - C^{(2)})$$

1.3 Ligevægtspotential & diffusionspotential

En selektivt permeabel membran tillader kun passage af en iontype:

Kationsektiv (permeabel for kationer).

Anionsektiv (permeabel for anioner).

Som simplificeret eksempel på hvorledes et membranpotential opstår kan anvendes en selektivt permeabel membran. Til start findes to opløsninger af samme typer ioner fx. K^+ og Cl^- , men med forskellig koncentration på hver side af membranen (se fig. 1). begge sider er elektroneutral idet forholdet mellem anion og kation er lig 1. hvis membranen er kationsektiv vil kun K^+ være i stand til at passere membranen.

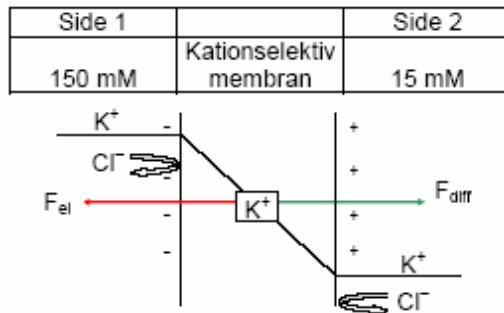


Fig. 1 lånt fra forelæsningsresumé af J. Brahm

Til start vil den drivende kraft bestå i diffusionskraften som skyldes et overskud af ioner på side 1 af membranen. da kun K^+ passerer membranen vil denne efterlade de negative Cl^- ioner. Dette medfører at der opstår en spændingsforskel over membranen med en negativ side 1 og positiv side 2. Derved opstår den anden drivende kraft, en migrationskraft hvor de negative ladninger på side 1 trækker i de positive K^+ ioner på side 2. Når disse to modsat rettede kræfter er lige store vil netto diffusionen af K^+ ioner ophøre og systemet har opnået ligevægt(lige mange K^+ ioner passerer gennem membranen mod hver side). Et ligevægtspotential er altså det opbyggede elektriske potential over membranen, på det tidspunkt hvor de samlede diffusions- og migrationskræfter udligner hinanden (nettoflux = 0).

Således opbygges der over en selektivt permeabel membran et membranpotential i form af et ligevægtspotential.

Nernst-ligningen

$$V = \Psi^{(1)} - \Psi^{(2)} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C^{(2)}}{C^{(1)}}$$

R = gaskonstant = $8,3145 \text{ joule} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$

T = temperatur

Z = ionens ladningstal

F = faradaykonstanten = $96491 \text{ coulomb} \cdot \text{mol}^{-1}$

Denne spændingsforskel som registreres over membranen udgøres af et forsvindende lille antal ioner i forhold til de samlede ionkoncentrationer. Da antallet af ioner der skal til for at danne ligevægtpotentialet er af forsvindende mængde vil dette ikke være måleligt ved koncentrationsbestemmelser.

Diffusionspotential opstår i en membran der ikke er ideelt selektiv for enten anioner eller kationer. Her kan begge ioner passere membranen. Hvis permeabiliteten er forskellig vil dette imidlertid resultere i et diffusionspotential. Dette opstår når to kamre med forskellige koncentrationer af ioner anbringes på hver side af membranen. Ionen med størst permeabilitet vil i størst udstrækning diffundere over membranen ved start hvorved der opstår en henholdsvis positiv og negativ side. Herved opstår en modsat migrationskraft når $J_{\text{migr}} = J_{\text{ion m. størst P}}$ vil ionen som der startede med at passere membranen ophøre med at passere membranen. Hermed er opstået et diffusionspotential, men dette er ikke stabil i længden da ionen med lille permeabilitet med tiden vil flyttes over membranen og med hver af disse vil følge en modion. Til sidst fører dette til ligevægt. Det vil sige et diffusionspotential er et forbigående potential som findes i et ikke ligevægtssystem som skyldes de forskellige ioners permeabilitet.

De bestemmende faktorer for potentialets størrelse er derfor koncentrationsgradienten til start og permeabiliteten af de enkelte ioner.

1.4 Osmose

Definitioner

Semipermeabel membran: Tillader passage af opløsningsmidlet og lavmolekylære (visse små) ioner og opløste stoffer.

Ideel semipermeabel membran: Tillader kun passage af opløsningsmidlet.

Osmose: Vands diffusion som følge af en osmotisk gradient dvs. vand diffunderer fra højere koncentrationer af vand (lav koncentration af opløste stoffer og molekyler) mod lavere koncentrationer af vand (høj koncentration opløste stoffer og molekyler) ved osmose. Denne diffusion skyldes som for alle andre stoffer de brownske bevægelser.

Osmotisk tryk: Det tryk der skal pålægges en vandsøjle/stempel for at forhindre en vandtransport ved osmose.

Vant' Hoffs ligning det osmotiske tryk $= \Pi = RTC$, ($C = \text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$, antal molekyler ikke salt dvs. for NaCl som dissocierer i 2 vil ses den dobbelte molære koncentration som for fx. Succrose der ikke dissocierer)

Dvs. det osmotiske tryk af hænger af antallet af opløste molekyler (ikke disses egenskaber) og temperaturen. Dette gælder dog kun for ideelle fortyndinger, hvis $C > 0,2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ (for nonelektrolytter hvis der er tale om elektrolytter indtræder afvigelsen ved lavere C). Ved højere C indføres den osmotiske koefficient g (eksperimentelt bestemt) i udtrykket som bliver $\Pi = gRTC$. Dette skyldes at de opløste molekyler egenskaber bliver af målelig betydning dvs. interaktionerne mellem de opløste molekyler og vandmolekylerne.

1.5 Donnanligevægt

En donnanligevægt opstår over en semipermeabel membran som er gennemtrængelig for de i opløsningsmidlet tilstedeværende lavmolekylære ioner (hvis koncentrationer er så store at de ikke ændres nævneværdigt ved den følgende diffusion). Desuden skal der på den ene side af membranen forefindes et ioniseret makromolekyle som ikke er i stand til at passere membranen. De inddiffusible ioniserede makromolekyler vil bidrage til de elektriske migrationskræfter. Dette betyder at der ved ligevægt vil være dannet en uens fordeling af ioner mellem de to sider af membranen.

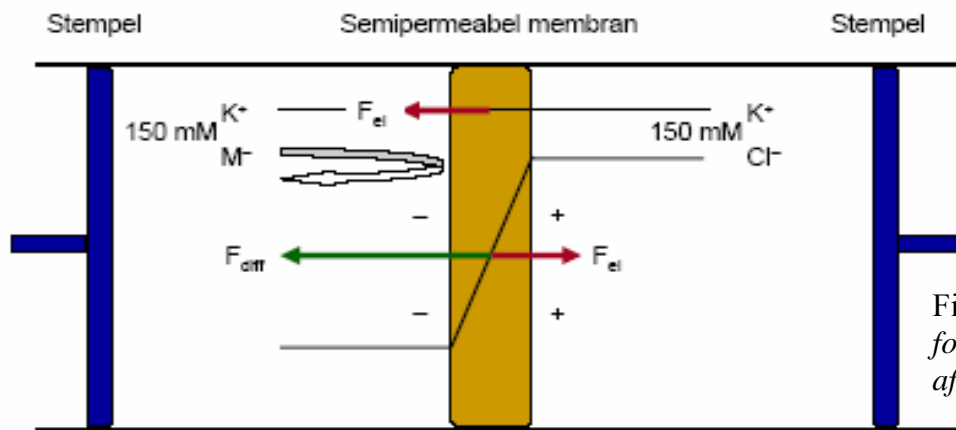


Fig. 2 lånt fra forelæsningsresume af J. Brahm

Som fig. 2 illustrerer vil de ioniserede makromolekyler (Kation/anion) bidrage til en uens fordeling af de andre ioner som følge af diffusion og migration af disse. Dette illustreres bedst ved tegningen. Som resultat for denne ligevægt ses det at der sker en nettoforskydning af ioner mod siden indeholdende makromolekyler, hvilket bevirker at der opstår en osmotisk trykforskel mellem de to sider.

Ved ligevægt er der sket en ligevægtsfordeling af ionerne som er udtrykt ved donnan-forholdet. Dvs. forholdet mellem kationerne på de to sider er lig det reciprokke forhold af anionerne.

$$\text{Fx. } \frac{C_{Na^+}^{(2)}}{C_{Na^+}^{(1)}} = \frac{C_{Cl^-}^{(1)}}{C_{Cl^-}^{(2)}} = r_D$$

Da forholdet mellem ioner er som ovenstående kan man udregne Donnan-potentialet, ved at benytte blot en af ionernes koncentrationer til beregningen. Således indsættes koncentrationerne for den valgte ion i Nernst-ligning (hvis anionen benyttes, byttes om på tæller og nævner i brøken) og membranpotentialet kan udregnes.

1.6 Den levende celledes membranpotential

Ionkoncentrationer i mennesket ved normale fysiologiske forhold. Nedenstående skema1 giver en oversigt for alle ioner men disse 3 skal kunne gengives for axoplasma/ekstra.

K^+ : intracellulært 130 mM, ekstracellulært 4 mM, E_K -90 mV
 Na^+ : intracellulært 10 mM, ekstracellulært 140 mM, E_{Na} +55 mV
 Cl^- : intracellulært 6 mM, ekstracellulært 104 mM, E_{Cl} -75 mV

$$g_K : g_{Cl} : g_{Na} = 1 : 0.05 : 0.025$$

$$P_{Na} : P_K : P_{Cl} = 1 : 40 : 3$$

Iontype	Ekstracellulært	Intracellulært
Kationer	mmol · liter⁻¹	mmol · liter⁻¹
Na ⁺	145	5 – 15
K ⁺	4,0 (3,5-5,0)	140
Mg ²⁺	0,7 – 1,1	0,5
Total-calcium	2,20 – 2,65	<10 ⁻³
Ca ²⁺	1,19 – 1,35	10 ⁻⁴
H ⁺	4 · 10 ⁻⁶	7 · 10 ⁻⁵
	10 ^{-7,4} M; pH 7,4	10 ^{-7,2} M; pH 7,2
SUM af ladninger	ca. 154	ca. 154
Anioner	mmol · liter⁻¹	mmol · liter⁻¹
Cl ⁻	110	5 – 80
HCO ₃ ⁻	25	18 – 24
HPO ₄ ²⁻ / PO ₄ ³⁻	0,8 – 1,5	
Pr ⁿ⁻	0,2	4
	68-82 g · liter ⁻¹	
Andre		
SUM af ladninger	ca. 154	ca. 154

Skema 1
lånt fra
forelæsning
sresume af
J. Brahm

Membranpotential over membranen skyldes et diffusionspotential da membranerne er permeable for flere typer af ioner. Som det er angivet ovenfor er de 3 hyppigst forekommende ioner i intra-/ekstracellulærvæsken, Na⁺, K⁺ og Cl⁻. Disses koncentrationsforskelle over membranen betyder at de tendere til at følge koncentrationsgradienten således at ligevægt opnås. Denne ligevægt opnås dog ikke eftersom de forskellige permeabiliteter for ionerne, resulterer i dannelsen af et forholdsvist stabilt diffusionspotential, der opstår som beskrevet i afs. 1.3. Som tidligere beskrevet er et diffusionspotential et forbigående potential, men for cellen opretholdes dette som følge af de aktive transportprocesser (fx. Na⁺/K⁺-ATPasen og cotransporprocesser som udveksler henholdsvis Na/K/Cl, Na/Cl og K/Cl).

Størrelsen af hvilemembranpotential er således et diffusionspotential. Derfor afhænger størrelsen af dette af membranens permeabilitet for de enkelte ioner samt af koncentrationsgradienten og den

enkelte ions koncentration i forhold til de andre ioner. Ved et normalt diffusionspotential er det stort koncentrationerne der er medbestemmende for størrelsen af potentialet, men for den humane celle er det aktiviteten af de aktive processer som er med til at bestemme størrelsen af potentialet. Om membranpotentialet er positivt eller negativt beror på hvilke ioner der er dominerende på henholdsvis den intra og ekstracellulære side.

Membranpotentialet kan beregnes ud fra følgende ligninger:

Goldman-ligningen (flere iontyper, permeabiliteter):

$$V_m = \Psi^{(2)} - \Psi^{(1)} = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{Na^+} C_{Na^+}^{(1)} + P_{Cl^-} C_{Cl^-}^{(2)}}{P_{Na^+} C_{Na^+}^{(2)} + P_{Cl^-} C_{Cl^-}^{(1)}}$$

$$V_m = \Psi^{(2)} - \Psi^{(1)} = 61,4 \cdot \log \frac{P_{Na^+} C_{Na^+}^{(1)} + P_{Cl^-} C_{Cl^-}^{(2)}}{P_{Na^+} C_{Na^+}^{(2)} + P_{Cl^-} C_{Cl^-}^{(1)}} \text{ (mV, } 37^\circ\text{C)}$$

Milman-ligningen (flere iontyper, konduktanser):

$$V_m = \frac{G_{Na^+} V_{Na^+}^{eq} + G_{Cl^-} V_{Cl^-}^{eq}}{G_{Na^+} + G_{Cl^-}}$$

Hvilemembranpotentialer: ca. værdier

Skelet-muskelceller: -90mV

Neuroner: -70mV

Glatte-muskelceller: -55mV

1.7 Transport gennem cellemembraner

1.7.1 Passive transportmekanismer

Cellemembranen kan passivt passeres enten ved at opløses og diffundere direkte igennem det dobbelt lipidlag. Dette er dog kun muligt i større grad for vand og visse hydrofobe stoffer samt gasser. For større molekyler og polære molekyler er membranen stort set impermeabel. Disse stoffer kræver derfor en alternativ vej. Der findes 2 typer af sådanne der benytter sig af

koncentrationsgradienten pseudodiffusionskraft til at transport over membranen. Disse 2 typer er følgende.

Simpel diffusion:	Diffusion via porer:	Tillader en selektiv og konstitutiv diffusion.
	Diffusion via Kanaler:	Tillader variabel selektiv reguleret transport. Enten åben eller lukket.
Faciliteret diffusion:	Via carrierproteiner:	Tillader meget selektiv meget reguleret transport. Med J_{\max}

Simpel diffusion sker gennem lipid dobbeltlaget eller via porer eller kanaler (som enten står åbne eller lukkede). For kanalerne gælder det at disse kan være fysisk eller kemisk styret (spændingsstyret eller ligandstyret). Når disse er åbne kan molekyler/ioner frit kan diffundere igennem, da kanalernes indre miljø er tilpasset det enkelte miljø, fx ionkanaler som er forede med modsat ladede ladninger. fluxen gennem disse er proportionel med koncentrationsgradienten over membranen.

Ved den faciliterede diffusion medfører bindingen af et molekyle en konformationsændring i proteinet hvorved der sker en transport af molekylet gennem membranen og dernæst frigivelse på den modsatte side. Denne carrier har aldrig en åben kanal igennem membranen. Da der ved denne proces kun transporteres enkelte eller få molekyler og der desuden er en tidskrævende proces med konformationsændring af proteinet, vil denne transport mekanisme ikke være i stand til at transportere med uendelig flux. For disse ses en maksimal flux og flux af denne transport følger Michaelis-Menten kinetik som er beskrevet nedenfor. Disse carrierproteiner kan hæmmes og dette giver et billede som for enzymkinetik der følger Michaelis-Menten kinetik. Således vil en kompetitiv hæmning føre til øget K_m og uændret J_{\max} .

$$J_x = \frac{[x] \cdot J_{\max}}{K_m + [x]} \text{ hvor } K_m \text{ er Michaelis-Menten-konstanten} = \frac{1}{2} \text{ af } [x] \text{ der giver } J_{\max}.$$

Alt efter typen af molekyler/ioner, der skal passere membranen, anvendes en af ovenstående metoder hvis det er med et koncentrationsfald. Hvilken transport der anvendes kan for visse molekyler og ioner ses ud fra skema 2.

1.7.2 Aktiv transport

Aktiv transport er transport af et stof eller ion mod en elektrisk eller kemisk gradient, under forbrug af energi.

Af disse aktive transportsystemer bør huskes:

P-type Na/K-ATPase – i forholdet 3/2

P-type Ca-ATPase -

P-type H/K-ATPase – i forholdet 2/2

P-type familien af transportproteiner er proteiner som ved autophosphorylering skifter mellem givne konformationer, hvorved ioner transporteres over membranen. For P-type transportere familien gælder det at de ved store ion-koncentrationsgrader er i stand til at anvende denne til syntese af ATP ud. Dette sker med en iongradient fx. i mitochondrier og visse bakterier.

Af stor betydning er også ABC-transporter superfamilien fx. Multidrug resistance & CFTR.

Disse aktive processer af stor betydning for opretholdelse af homeostasen, følgende kan nævnes:

Opretholdelse af iongrader → bla. opretholdelse af diffusionspotential.
Og ”sekundær aktiv transport” (ses 1.7.3)

Opretholdelse af osmotisk ligevægt → stabilisering af cellevolumen – fx. NaCl
pumpes aktivt ud af celler for at modvirke de passive Donnan kræfter.

Sammenligning mellem simpel og faciliteret diffusion		
	Simpel diffusion	Faciliteret diffusion
Fluks vs. C	Lineær	Mætning
P=J/C vs. C	Konstant	Aftager
Hæmning	Nej	Kompetitivt (stofanaloger)
	Nej	Nonkompetitivt
	Nej	Reversibelt/irreversibelt
Transportprotein	Nej	Ja
Temperaturafhængighed	Oftest 60-80 kJ/mol	Oftest ≠ 60-80 kJ/mol
Opdeling af nogle transportprocesser efter type i erythrocytter		
<i>Passiv transport</i>		<i>Aktiv transport</i>
Simpel diffusion	Faciliteret diffusion	
Carbondioxid Oxygen Steroide hormoner Alifatiske alkoholer Vand	Uorganiske an- & kationer Organiske ioner Aminosyrer, Nucleosider Hexoser, Glycerol, Urinstof	Kalium Natrium Kalcium (Hydrogen i visse andre celler)

Skema 2 lånt fra Note 4 af mfi.

1.7.3 Cotransport (symport), antiport og ”sekundær aktiv transport)

Via aktiv transport opbygges der iongradierter over membranen og disse kan som tidligere nævnt anvendes til ”sekundær aktiv transport”. Denne transport er karakteriseret ved at gradienten for et stof er med til at flytte et andet stof mod dets elektrokemiske gradient. Der findes to typer af sådanne transportmekanismer.

Symport (cotransport): begge stoffer flyttes samme over membranen - fx. Na/glukose & Na/aminosyre samt andre ioner og organiske stoffer(HCO_3^- , K^+ , Cl^-)

Antiport: Stofferne bevæges i modsat retning over membranen – fx Na/H, Na/H mfl.

Disse mekanismer, især symport, er af stor betydning ved transepithelial transport. Her er lokaliseret primære aktive transportere i den basolatterale membran og dette skaber en gradient af visse stoffer bla. Na^+ . Og disse gradienter kan bla. Anvendes til optagelse af glukose mm. fra lumen ved symport.

2. ALMEN NERVEFYSIOLOGI

2.1 Perifere nerver

Kommunikation via nervesystemet forgår i form af elektrisk impulser. Disse forekommer ved at et neuronet stimuleres til det når en tærskelværdi hvorved et aktionspotential udløses. Dette følger alt eller intet loven hvilket betyder at når først et aktionspotential er udløst føres dette uformindsket gennem hele axonet.

For Axoner gælder følgende ca. værdier:

Hvilemembranpotential:	-70mV
Tærskelværdi:	-50mV
Aktionspotentialets spidspotential:	+30mV
Hyperpolariseringsværdi:	-80mV

Ved ændring af de ekstracellulære Na^+ og K^+ koncentrationer ses det, at en ændring af Na^+ koncentrationen ikke medfører en væsentlig ændring af membranpotentialet, i forhold til ændringen der forekommer når den ekstracellulære K^+ koncentration ændres. Som tidligere nævnt er det ionernes koncentrationer samt disse permeabilitet der har betydning for størrelse af et diffusionspotential. Som det ses fra Goldman-ligningen kan membranpotentialet beregnes ud fra alle de medvirkende ioners permeabilitet og koncentration. Ydermere vil en procentvis stor ændring i en koncentration for en ion med stor P have stor indflydelse på V_m .

Hvis man observerer det enkelte stimuli af et neuron (på dendritter eller neuron legemet), er dette en ændring i membranpotentialet på selve stimulations området, som funktion af den ændrede Na^+ (ved synapser er disse ligandstyrede). Dette lokale respons skaber en lokal ændring i ionkoncentrationerne (depolarisering $\uparrow \text{Na}_i^+$, Hyperpolarisering $\downarrow \text{K}_i^+$) og dermed i membranpotentialet. Denne ændring i membranpotentialet udbreder sig efter kendte ledningsprincipper, og spændingsforskellen falder hurtigt under udbredelsen. Således vil kun en mindre del af potentialændring blive ført fra respons området til initialsegmentet. Initialsegmentet er det mest excitable område på et neuron og det er her de fleste aktionspotentialer udløses. Hvis stigningen i V_m der når frem til initialsegmentet ikke er stor nok udløses ikke noget aktionspotential. Et sådan stimuli der ikke udløser noget aktionspotential kaldes et subliminalt stimuli og ændringen i V_m kaldes for "local respons" i det der kun ses en lokal V_m ændring, omkring stimulusstedet. Selvom der ikke udløses et aktionspotential vil den ændrede V_m i initialsegmentet medføre en øget excitabilitet indtil aktive processer har genoprettet normalt V_m . Dette skyldes at Na^+ konduktansen øges, der fungerer som Kapacitor, efter tab af spænding ved indstrømning af Na^+ , er noget tid om at genoprette ionkoncentrationerne og dermed spændingsforskellen over kapacitoren. I denne periode kan flere subliminale summeres og hvis den samlede spændingsændring der når initialsegmentet er over tærskelværdien udløses et aktionspotential. Dette kaldes summation og opdeles i temporal (fra samme synapse) og spatial (fra forskellige synapser).

Et neuron kan ligeledes stimuleres med elektroder. Ved stimulation med eksterne elektroder sker depolariseringen ved katoden(-) idet ydersiden af neurolemma bliver mere negativ og derved nærmer sig indersidens værdi, dvs. potentialforskellen over membranen bliver mindre negativ. Og når denne passerer tærskelværdien udløses et aktionspotential idet spændingsstyrede natrium kanaler åbnes.

2.2 Aktionspotential

Intracellulært: Varer ca. 1 ms og har en amplitude på ca 100 mV

Ekstracellulært: Varer ca. 1 ms (monofasisk) og har amplitude mellem 0.01 mV og 1 mV

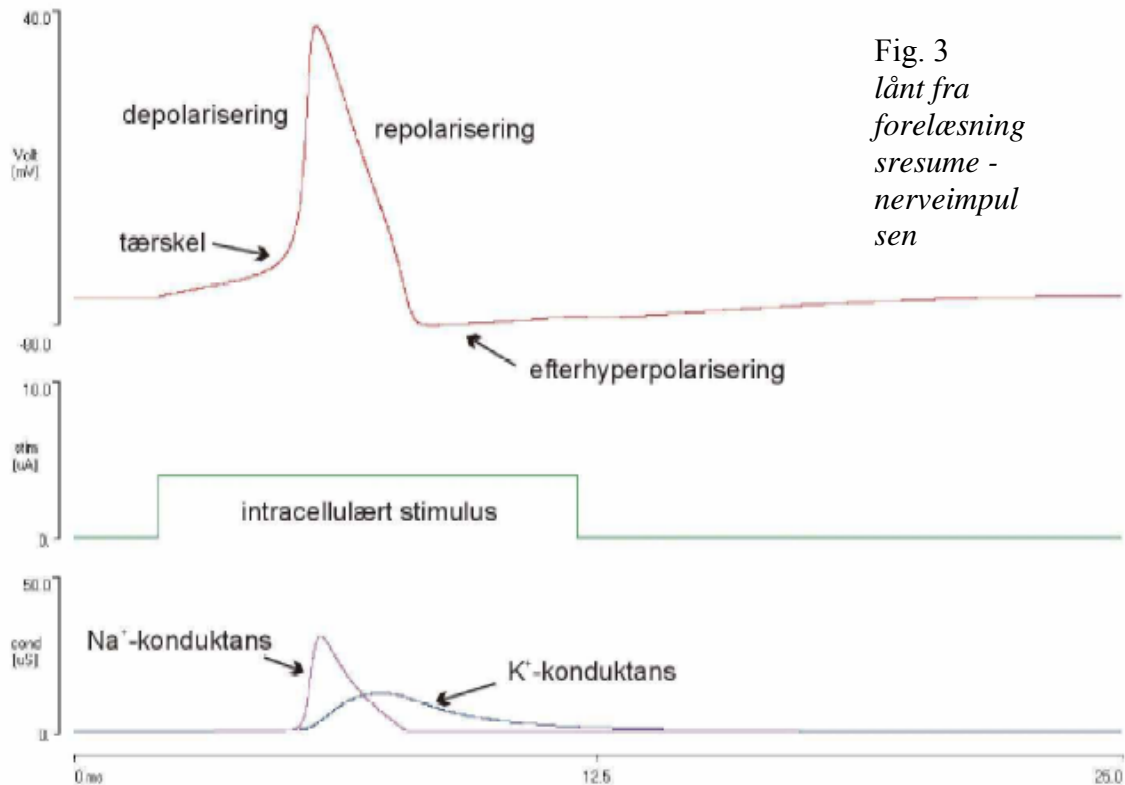


Fig. 3
lånt fra
forelæsning
sresume -
nerveimpul
sen

Intracellulært registreret aktionspotential med tilhørende konduktansændringer

For udløsning af aktionspotentialer gælder den tidligere ”alt eller intet” lov. Som betyder at der ved V_m ændringer over tærskelværdien altid udløses et aktionspotential med samme amplitude.

Når membranpotentialet ved stimuli bliver mere positivt påvirkes sandsynligheden for at Na^+ -kanalerne står åbne. Denne sandsynlighed stiger med stigende V_m og for en V_m værdi omkring 50mV er der 50% sandsynlighed for at disse er åbne. K^+ -kanalerne er ligeledes spændingsstyrede på tilsvarende måde som Na^+ -kanalerne, men for K^+ -kanalerne ligger aktiveringen ved en V_m værdi der er ca. 20mV mere positiv. Hvorvidt aktionspotentialet udløses bestemmes af hvorvidt antallet af åbne Na^+ -kanaler er nok til at den indad gående Na^+ -strøm løfter V_m til en værdi hvor der sker en selvforstærkende effekt i form af yderligere åbning af Na^+ -kanaler. For hvis dette ikke opnås vil en udadgående K^+ strøm samt den aktive transport af Na^+ føre til repolarisering af cellen.

Hvilemembranpotentialet påvirkes som tidligere nævnt ikke betydeligt ved ændring i den ekstracellulære Na^+ koncentration, men en sænkning af denne vil imidlertid nedsætte aktionspotentialets amplitude. Dette skyldes at ved aktivering af et aktionspotential åbnes Na^+ -kanaler hvorved permeabiliteten for denne Na^+ bliver klart dominerende. Og som nævnt er det ionen med størst permeabilitetskoefficient der er af størst betydning for potentialforskellen. Dvs. hvis Na^+ har størst indflydelse under et aktionspotential og denne ions koncentrationsgradient er mindre end normalt vil ændringen i V_m og dermed amplituden blive mindre.

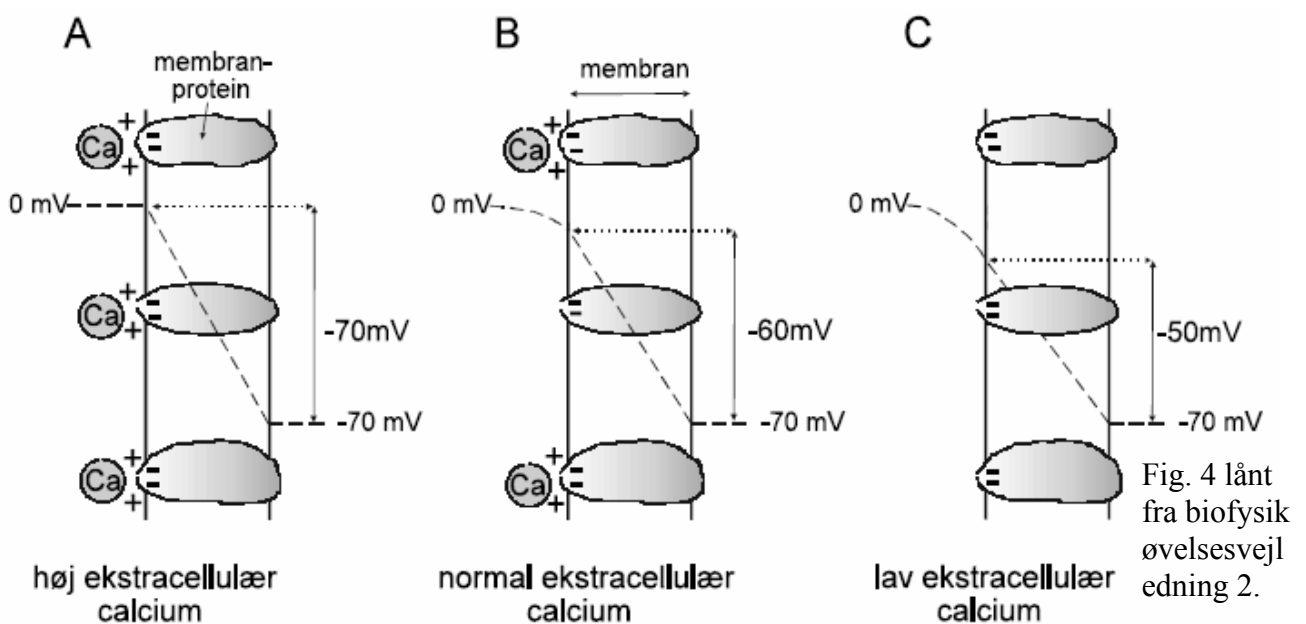
Aktionspotentialet styres hovedsageligt af spændingsstyrede Na^+ og K^+ -kanaler (fig. 3). Selve udløsningen af et aktionspotential sker ved den tidligere nævnt selvforstærkende Na^+ indstrømning. Disse kanaler er åbner og øger Na^+ konduktansen betydeligt indtil V_m når en værdi af ca. 30mV. Ved denne spændingsforskel sker der en inaktivering af Na^+ -kanalerne. Efter den initiale potential ændring stiger ligeledes sandsynligheden for at K^+ -kanalerne står åbne. Dette sker dog med en mindre forsinkelse hvorefter K^+ -konduktansen stiger støt mod et maksimum. Dette passer med at når Na^+ -konduktansen når sit max samtidig med at K^+ -konduktansen begynder at stige. Herefter sker en gradvis inaktivering af Na^+ -kanalerne hvorved Na^+ -konduktansen falder. Samtidig stiger K^+ -konduktansen og dette fører til repolarisering af cellen og efterfølgende hyperpolarisering pga. en overskydende K^+ indstrømning. Inaktiveringen af Na^+ -kanalerne ophæves ved hyperpolariseringen når V_m når en tilpas negativ værdi. Herefter falder sandsynligheden for at K^+ -kanalerne står åbne og V_m vil indtage normal værdi. Hastigheden hvormed cellen repolariseres, af hænger af hvilke typer af K^+ -kanaler der aktiveres, idet aktivering af nogle K^+ -kanaler giver en hurtigere og kraftigere stigning i K^+ -konduktansen end aktivering af andre K^+ -kanaler.

Hastigheden hvormed cellen repolariseres er af betydning for frekvensen hvormed en celle kan udløse aktionspotentialer. Dette skyldes at cellen i en tidsperiode efter et aktionspotential ikke er i stand til at affyre endnu et aktionspotential. Denne periode hvor det ikke er muligt at udløse et aktionspotential kaldes den absolutte refraktærperiode og denne efterfølges af den relative refraktærperiode, hvor en større stimuli er krævet for udløsning af et aktionspotential. Den absolutte refraktærperiode skyldes inaktiveringen af Na^+ -kanalerne og den relative refraktærperiode skyldes dels en øget K^+ konduktans og en hyperpolarisering af cellen.

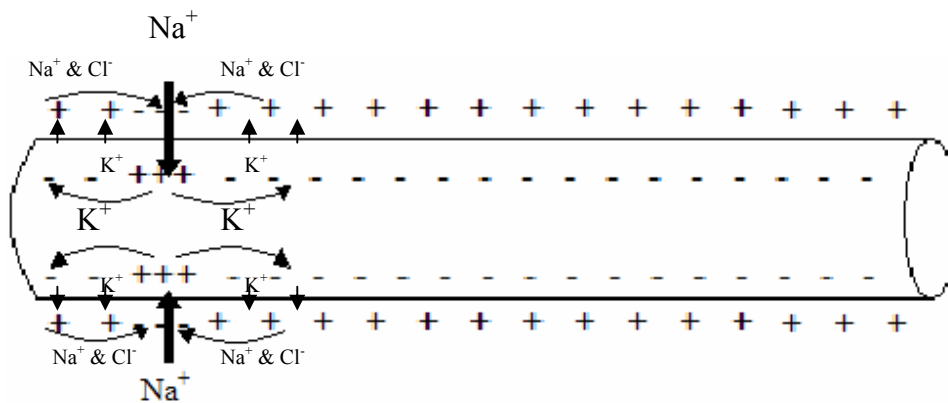
Ved erstatning af den ekstracellulære Na^+ med K^+ sker der en depolarisering af membranen og evnen til impulsoverførsel ophører. Dette skyldes at diffusions potentialet for K^+ bliver mindre hvorved Na^+ strømmer ind og et aktionspotential opstår, men pga. K^+ ligevægt vil der ikke ske nogen repolarisering/hyperpolarisering og Na^+ inaktivering ophører derfor ikke.

Ved små forøgelser af den ekstracellulære K^+ koncentration øges excitabiliteten idet V_m forskydes mod tærskelværdien.

Ved forhøjede koncentrationer af ekstracellulær calcium og magnesium ses en hævet tærskelværdi. Dette skyldes at disse ioner tiltrækkes af negative ladninger der er tilknyttet den ydre membran (fig. 4). De positive ioner lægger sig i tilknytning til disse negative ladninger som der derved ophæver og dette bevirker at spændingsfaldet over membranen bliver større (A). Da Na^+ -kanalerne er spændingsafhængige vil der kræves en tilsvarende større spændingsændring for åbning af disse kanaler. Da den normale koncentration af calcium og magnesium bevirker at nogle af de membranbundne negative ladninger neutraliseres (B), ses det at både stigning og fald i disse ionkoncentrationer vil påvirke tærsklen for udløsning af et aktionspotential. Modsat en høj ekstracellulær koncentration af calcium og magnesium, vil en meget lav koncentration bevirke en øget excitabilitet (C).



2.3 Aktionspotentiallets propagering



Ved et aktionspotential bæres strømmen af de dominerende ioner (fig. 5) dvs.

Fra extra til intra:	Na^+
Ekstracellulært:	$\text{Na}^+ \text{ \& } \text{Cl}^-$
Intracellulært:	K^+
Fra intra til extra:	K^+

Normalt opstår et aktionspotential i initialsegmentet hvorefter dette breder sig ud af axonet i en strømsløjfe som illustreret ovenfor. Således vil de længdegående ionstrøm på inder og ydersiden bevirke at de tilstødende dele af membranen depolariseres. Således udbredes aktionspotentiallet i hele axonets længde. Udbredelsesretningen er ensrettet idet strømsløjfen efterlader et depolariseret membranområde med inaktiveret Na^+ -kanaler.

Impulsledningshastigheden bestemmes af flere faktorer for det generelle umyeliniserede axoner, følger hastigheden ledningsteorien. Dvs. at ved stor membranmodstand og lille Kapacitor evne nedsættes tabet af potential og hastigheden øges. Ligeledes vil øget diameter give nedsat modstand og dermed øget hastighed. For umyeliniserede axoner ses en propagering af strømsløjfen langs axonet hvilket tager tid. Hastigheden hvormed et lokalt område, ved strømsløjfens ankomst, depolariseres og et membranpotentiale udløses, bestemmes af en tidskonstant τ_m . Denne er et produkt af Kapacitor størrelse og membranmodstanden.

$$\tau_m = R_m \cdot C_m$$

Dvs. for at en membran depolariseres hurtigt skal der være lille Kapacitorenvne og lille membranmodstand. Udbredelsen af et elektrisk potential kan beskrives med en længdekonstant λ , som beskriver længden til hvilken V_m er faldet til 37% af V_m max.

$$\lambda = \sqrt{\frac{aR_m}{2R_i}} \text{ hvor } R_m = \text{membranmodstand og } R_i = \text{modstand i axoplasma.}$$

Dette betyder at for at få stor udbredelse med mindst tab skal der være stor membranmodstand og lille modstand i axonet.

For myeliniserede nerver er benytte fordelene ved begge disse egenskaber idet man ved indhylning i myelinskeder øger membranmodstanden og sænker Kapacitor evnen. Dvs. at her kan potentialet udbredes et længere stykke uden at miste spændingsforskellen falder. For de ranvierske indsnøringer ses et område af membranen med stor tæthed af kanaler og ingen isolering fra myelinskeden. Dette medfører at membranmodstanden er meget lille og ligeledes Kapacitorenvnen. Hvorfor der i disse områder sker en hurtig depolarisering og videre førelse af et aktionspotential. Sammenfattet betyder dette at der ved indsnøringerne dannes et hurtigt aktionspotential som er i stand til at udbredes med stor hastighed gennem den myeliniserede del af axonet til den næste indsnøring, hvor membranen depolariseres. Denne impuls propagering i hop fra indsnøring til indsnøring, benævnes saltatorisk impulsudbredelse.

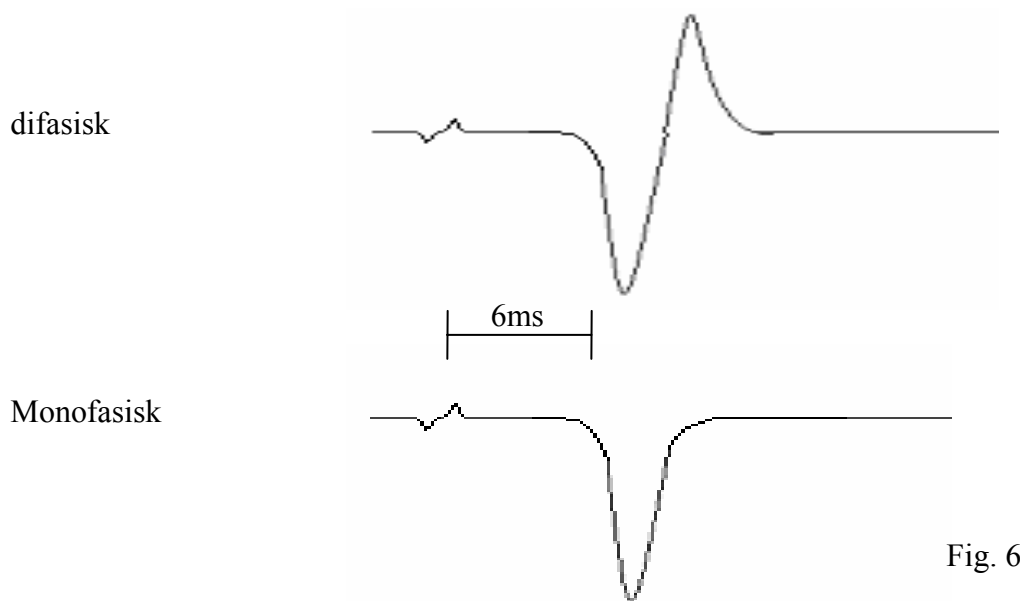


Fig. 6

Det difasiske aktionspotential er aflæst med to på hinanden følgende ekstracellulære elektroder. Dvs. billedet viser det samme aktionspotential afbilledet to gange, fra henholdsvis positive og negative elektrode.

Det monofasiske aktionspotential er af med den positive elektrode. Den negative elektrode er placere andetsteds som reference.

3. CELLULÆR SIGNALERING/KOMMUNIKATION.

3.1 Signaleringsstyper:

Parakrin: signalering mellem naboceller ved diffusion gennem intercellulærrummet eller ved kontaktafhængig signalering hvor cellen præsenterer et overfladebundet signalmolekyler for en nabocelle.

Synaptisk: Kemisk signalering mellem celler via synapser. Celler støder tæt op til hinanden (ca. 20-30nm) ved specielt indrettede dele af deres cellemembraner. En synapse består af en præsynaptisk celle, en synapsekløft og postsynaptisk celle. Et signal når præ synapsen hvorved

der frigives transmittere. Disse diffunderer over synapsekløften for at binde til post synaptiske receptorer, fx. ion kanaler eller G-protein koblede receptorer.

Endokrin: signalering, via kredsløbet, mellem væv der ligger for langt fra hinanden. Fungere ved at celler, oftest dannende kirtler, secernerer deres hormoner til blodet. Således føres de til alle dele af kroppen hvor de virker ved binding til receptorer lokaliseret på cellemembranen, eller i cellen. Denne kommunikationsvej anvendes til signaler der skal være af længere varighed eller nå til flere forskellige væv på en gang.

Autokrin: secernerer af signalmolekyle som binder til cellen egne receptorer og påvirker cellen selv. (bla. cancerceller og muligvis differentiering)

Gap-junctions: Signalering mellem celler via gap-junction eller nexuser. kanaler opbygget af to halve kanaler (6 connexiner) indbygget i to tilstødende membraner. Ved orientering af disse kanaler op til hinanden skabes en kanal hvorigennem de to cellers cytoplasma står i kontakt med hinanden. Tillader signalering vi små intracellulære molekyler som Ca^{2+} og cAMP. Specielt hurtig signaleringsvej ved elektrisk signalering med ionstrømme.

Den cellulære signalering ved signalmolekyler, gennem en af ovenstående kommunikationsveje, kan frembringe forskellige respons hos forskellige celler. Således kan celler udtrykke receptorer for specifikke ligander. Desuden kan en binding af samme ligand til to forskellige celler, frembringe forskellig respons afhængig til hvilke processer der er koblet til ligand receptoren.

Fx. vil binding af ACh til de nikotin cholinerge receptorer i skeletmuskulatur medføre en Ca^{2+} frigivelse og kontraktion, hvorimod en binding af ACh til muskarin cholinerge (parasymptisk) receptorer i hjertemuskulaturen fører til nedsat slagfrekvens.

Målcellen kan enten udtrykke receptorer på celleoverfladen eller i cellen. De membran associerede vil blive gennemgået mere detaljeret senere. Blandt receptorer i cellen er kernereceptorerne meget vigtige, idet disse indgår i en stor familie af proteiner, der ved ligand binding er i stand til at

regulere transkription af bestemte gener. For flere af gener skal der bindes en kombination af transmittere før en transkription foretages.

Da disse receptorer er placeret i kernen eller cytosolen, skal signalmolekylet være i stand til at passere membranen (nogle af disse receptorer aktiveres af intracellulære signaler). Derfor hører disse og til de fedtopløselige transmittere (fx. steroid og thyroïd hormoner, retinoid'er og vitamin D). For de fedtopløselige hormoner gælder det at disse har længere levetid i blodet end de hydrofile, hvilket vil sige at disse er i stand til at yde en længerevarende påvirkning.

Som nævnt kan ligandbinding give forskellige cellulære respons som åbning af ionkanaler eller aktivering af second messengers, bla. via G-protein-koblede receptorer. Hastigheden hvormed disse ud fører til cellulær respons er meget forskellig og ligeledes er virkningstiden af forskellig længde. Dette er af stor betydning for hvilke receptorer og intracellulære signalveje der anvendes til forskellige processer. Fx. skal skeletmuskler anvende hurtige signalveje som ligandstyrede ionkanaler og i modsætning hertil vil regulation af hjertefrekvensen være langsommere idet der anvendes g-protein koblede receptorer.

En anden regulation af signaleringen findes i levetider for signal molekylerne. Således kan nogle eksistere i længere tid og binde sig tæt til receptorerne hvilket giver en længere varende stimulation. Modsat har andre receptorer lav affinitet for liganden, hvorfor denne dissocierer hurtigt og dette knyttet til hurtig fjernelse af transmittermolekylet (enzymatisk nedbrydning/genoptagelse), fører til hurtig terminering af signalet. Dvs. at denne signal type giver en kortvarende men præcis stimulation.

Lav turnover - langsom nedbrydning/optagelse af transmitter → længerevarende stimulation. Langsom justering.

Høj turnover - hurtig nedbrydning/optagelse af transmitter → kort stimulation – muliggør høj stimuli frekvens. Hurtig justering.

NO – denne gas fungere som transmitter stof ved diffusion gennem membranen hvorefter denne binder direkte til et enzym i cellen. Fx. ved ACh binding til endothelceller syntetiseres NO ved deaminering af aminosyren arginin. Herefter diffunderer den ud af celle og ind i nabocellen (NO er

meget kortlivet og fungerer derfor parakrint), hvorefter den binder til en jerngruppe i enzymet guanylyl cyclase. Dette enzym omdanner GTP → cGMP som fører til vasodilation. Da både NO og cGMP har høj turnover er dette en meget fint kontrolleret proces.

Blandt overfladereceptorer findes ionkanaler, G-protein-koblede receptorer og enzym-koblede receptorer.

3.2 Ionkanaler.

Proteiner (homologe, multi pass transmembrane) der danner kanaler, som åbnes ved ligand binding.

Ligand binding → åbning af kanal → indstrømning af ioner → ændret excitabilitet.

3.3 G-protein-koblede receptorer.

proteiner (homologe, 7tm class) der aktiverer et målprotein (fx. enzym eller ionkanal) via trimerisk GTP bindende protein (3 underenheder α, β, γ).

Ligand binding → aktivering af G protein → aktivering af målprotein → muligvis second messengers (fx. Ca^{2+}).

Selve receptoren udgøres af et ”7 pass transmembrane” protein. Til receptoren er der på den intracellulære side knyttet ”trimerisk GTP bindende protein”, hvilket er et proteinkompleks som består af 3 underenheder benævnt α (membranforankret), β og γ (membranforankret). α delen har, ved binding til β og γ delen samt receptoren, bundet GDP til sig. Ved binding af en ligand undergår receptoren en konformationsændring der forplanter sig til α delen, hvilket medfører et tab af affinitet for GDP som derfor frigives. Konformationsændringen tillader bindingen af GTP, der findes i cytosolen, og dette fører til en udskiftning af GDP med GTP. α delen med bundet GTP aktiveres og løsriveres fra β - γ -delen, hvorefter denne er i stand til diffundere i membranens plan til målproteinet. Her sker en binding til og aktivering af målproteinet. α delen besidder GTPase egenskaber og er i stand til at omdanne GTP til GDP (processen katalysere nogle gange af enzymer kaldet ”RGS proteins”). Ved dephosphoryleringen deaktiveres α delen, hvorefter den dissocierer fra

målproteinet. Idet α delen har GDP bundet, binder den igen til β - γ -delen og receptoren. Hvis der endnu er bundet en ligand til denne vil processen starte forfra, ellers vil komplekset afvente binding af en ny ligand.

Flere af de G-protein koblede processer består i en aktivering af en kaskade. Dette muliggør en kraftig forstærkning af et signal inden det når det egentlige mål protein.

cAMP fungerer som intracellulær messenger i mange processer. Reguleringen af cAMP består hurtig dannelse og nedbrydning af molekylet. Dvs. cAMP har et højt turnover og nedbrydes hurtigt. For de fleste processer er det dannelse af cAMP der reguleres, frem for nedbrydningen. Dannelsen af cAMP fra ATP katalyseres af **adenylyl cyclase** (membranbundet enzym). Dvs. at reguleringen består i regulering af adenylyl cyclase aktiviteten, hvilket oftest sker via G-proteiner eller Ca^{2+} . Ca^{2+} virker fremmende, hvorimod G-proteiner deles i to grupper G_s som fremmer og G_i som hæmmer (oftest vi ionkanal aktivering).

cAMP er i nogle tilfælde direkte aktiverende af visse ionkanaler men for det meste virker cAMP via aktivering af PKA (cyclic-AMP-dependent protein kinase). PKA phosphorylerer seronin og threonin i mål proteinerne, medførende en regulation af disses aktivitet. PKA består af 4 subunits, 2 regulerende og 2 katalytiske. De regulatoriske subunit's er betydende for lokalisering (binding til fx. membran eller cytoskelettet via anker proteiner) af PKA og er desuden bindingssted for cAMP. Ved binding af cAMP til de regulatoriske subunits undergår PKA en konformationsændring hvorved de katalytiske subunits frigøres fra de regulatoriske. De katalytiske subunits er derefter i stand til at phosphorylere målproteiner.

Regulering via cAMP kan være både hurtig og langsom samt af varierende varighed. Således er en regulering af glykogen nedbrydning samt hæmning af glykogen syntese, i skeletmuskulatur, en meget hurtig proces (sekunder). Hvorimod genregulering oftest er en længerevarende proces hvor det tager timer at opnå færdigt respons. Således kunne en genregulatorisk vej se således ud.

Binding af ligand til G-protein-koblet receptor \rightarrow aktivering af G-protein \rightarrow aktivering af adenylyl cyclase \rightarrow cAMP dannelse ud fra ATP \rightarrow cAMP bindes til PKA regulatorisk subunit \rightarrow katalytisk subunit frigøres fra PKA \rightarrow phosphorylering af DNA bindende protein (CREB) som er bundet til en DNA sekvens (CRE) \rightarrow binding af transkriptionel coaktivator \rightarrow transkription af genet \rightarrow Protein phosphatase I dephosphorylerer CREB \rightarrow ophør af yderligere transkription. .

Som nævnt i ovenstående eks. skal der oftest enzymer til at terminere aktiviteten af enzymer der er aktiveret via phosphorylering. Sådanne proteiner indgår i en gruppe af protein phosphataser, som indgår i proteinkomplekser med regulatoriske proteiner.

Ca²⁺: virker som intracellulær messenger, Ca²⁺ fører således til kontraktion i muskler, sekretion fra flere forskellige celler (fx. nerveceller) og er desuden medvirkende i aktivering af visse enzymer (PKC, Calmodulin), fx. som cofaktor. At Ca²⁺ er så velegnet skyldes dets lave koncentration i cytosolen (10⁻⁷M), i forhold til koncentrationen i den ekstracellulærvæsken (10⁻³M) og ER. Den store gradient medfører hurtig stort diffusionspotential og følgende hurtig stigning i intracellulær Ca²⁺ koncentration (faktor 10-20) ved åbning af kanaler. Disse Kanaler tilhører 3 hovedtyper: spændingsstyrede Ca²⁺ kanaler (depolarisering), IP₃-gated Ca²⁺-kanaler (binding af IP₃) og ryanoid receptorer (ændring i V_m eller via konformationsændring i bundne DHP-receptorer). Ca²⁺ signaleringen ophører ved aktiv fjernelse af Ca²⁺, enten ved Ca²⁺-pumper eller Na⁺/Ca²⁺-antiport. Der pumpes både ud af cellen og ind i ER (desuden optages en lille smule i mitochondrier). Denne udpumpning forstærkes idet et Ca²⁺/calmodulin kompleks binder til og aktiverer Ca²⁺ kanaler (se nedenfor).

Ca²⁺/calmodulin.

Calmodulin er et Ca²⁺ bindende protein som findes i vid udstrækning i cytosolen af alle eukaryote celler. Ved binding af Ca²⁺ til calmodulin, aktiveres komplekset som er i stand til at aktivere andre proteiner. Ikke ved enzymatisk aktivitet, men ved binding dertil. Kompleksets binding skaber konformationsændringer i det bundne protein, som kan være et enzym eller transmembrane transportproteiner (fx. Ca²⁺ pumper). Konformationsændringen aktiverer protein delen og denne aktivitet persisterer så længe bindingen opretholdes. Blandt enzymer der aktiveres findes de Ca²⁺/calmodulin-afhængige protein kinaser (CaM-kinaser). Disse fungerer ligesom PKA og PKC idet de ved binding af Ca²⁺/calmodulin, er i stand til at phosphorylere seronin og threonin i proteiner. Blandt virkningsmåderne findes binding til, myosin light chain kinase (kontraktion af glat muskulatur), phosphorylase kinase (glykogen nedbrydning) samt genregulatoriske proteiner (fx. CREB). En vigtig underklasse af CaM-kinaserne er CaM-kinase II som bla. er af betydning for dannelse af en hukommelse.

Som nævnt fungerer Ca^{2+} som 2. messenger i nogle G-protein-koblede processer. Dette fungerer ved at G-protein (G_q) aktiverer et membranbundet enzym, phospholipase C- β , som spaltes et membranbundet phospholipid. Dette er phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat [$PI(4,5)P_2$] som spaltes i inositol 1,4,5-trisphosphat (IP_3) og diacylglycerol (DAG), som begge virker enzymatisk. Følgendes gennemgås først IP_3 og dernæst DAG.

IP_3 : lille hydrofilt molekyle som diffunderer til ER, hvor det binder til IP_3 -regulerede Ca^{2+} -kanaler. Dette resulterer i Ca^{2+} frigivelse til cytosolen hvorved koncentrationen stiger. IP_3 dephosphoryleres hurtigt til IP_2 (eller IP_4 som har andre virkninger), og Ca^{2+} pumpes hurtigt ud af cellen eller tilbage til ER. Dette bevirker en hurtig terminering af effekten. Effekten af Ca^{2+} er bla. en ændring af PKC der findes i cytosolen, hvorefter denne translokeres til indersiden af plasmamembranen.

DAG: er bla. medvirkende i aktivering af protein kinase C (PKC), der som ovenfor angivet overflyttes fra cytosolen til plasmamembranen. Her vil en kombination af Ca^{2+} , DAG og de negative ladninger fra phosphatidylserine (phospholipid), aktivere PKC. Dette medfører kinase aktivitet hos PKC der fungerer (som PKA) ved phosphorylering af målproteiner.

G-protein regulering af ionkanaler:

Åbningen af ionkanaler, eller forhindringen af en sådan, kan opnås via G-protein koblet receptor aktivitet. Således kan en direkte styring af ionkanaler ses i hjertemuskulaturen hvor ACh binding til de muscarin cholinerge aktiverer G-protein vejen. I dette tilfælde ses α -delen at hæmme adenylyl cyclase, men i dette tilfælde ses β - γ -delen at binde til K^+ -kanaler og åbne disse. Dette medfører en hyperpolarisering og følgende nedsat excitabilitet. Resultatet er nedsat hjertefrekvens. Desuden påvirker ionkanaler i andre tilfælde via mere indirekte G-protein aktivitet, idet PKA, PKC og CaM-kinase kan regulere ionkanaler via phosphorylering.

3.4 enzym-koblede receptorer.

Proteiner (heteromere single pass transmembrane) lokaliseret til membranen.

Disse receptorer modtager bla. Vækstfaktorer (langsomt respons) og binder til ekstracellulært bundne proteiner hvilket fører til migration (ændring af cytoskelettet, hurtig respons).

De enzym-koblede receptorer fungerer ved ekstracellulær ligand binding, hvilket aktiverer enten receptoren egen intracellulære enzymatiske del, eller et enzym associeret til receptoren.

Ligand binding → konformationsændring/autophosphorylering → enzymatisk aktivitet → forskellige enzymatiske processer.

De identificerede enzym-koblede receptorer er opdelt i disse 6 grupper:

1. Receptor tyrosin kinaser. (Gennemgås nedenfor)
2. Tyrosinkinase associerede receptorer. (kræver binding af intracellulære tyrosin kinaser)
3. Receptorlignende tyrosin phosphatase. (navnet pga. uidentificerede ligand)
4. Receptor serin/threonin kinase.
5. Receptor guanylyl cyclase. (cGMP dannelse)
6. Histidin-kinase-associerede receptorer.

Receptor tyrosin kinaser.

Dette er den hyppigst forekommende enzym-koblede receptor klasse. De aktiveres af en lang række vækstfaktorer og hormoner samt andre membranbundne proteiner (migration). Receptorerne er heterogene med stor forskellighed, dog har de alle et ekstracellulært receptor domæne samt et intracellulær tyrosin kinase domæne.

Bindingen af en ligand fører til oligomerisation og/eller reorientering af flere receptor tyrosin kinaser. Ved binding af liganden til to eller flere receptorer, opstår der en indbyrdes phosphorylering. Denne autophosphorylering af receptorerne gør dem i stand til at binde signalmolekyler til docking sites, (ofte såkaldte SH2 domæner) der er aktiverede ved autophosphoryleringen. Signalmolekylerne aktiveres ved bindingen eller phosphoryleringen. Blandt aktiveringsvejene for receptor tyrosin kinaserne er phospholipase C- γ (PLC- γ) der aktiverer IP₃ signalering og hæver $[Ca^{2+}]_i$. To vigtige signalveje er via phosphatidyl inositol 3'-kinase (PI 3-kinase) som gennemgås senere, samt aktiveringen af Ras.

Ras.

Ras er tilhører superfamilien af monomeric GTP-aser. Proteinet er ankret til indersiden af cellemembranen via et kovalent bundet lipid gruppe. Ras aktiveres af Guanine nucleotide exchange factors (GEFs) som virker ved at fremme frigørelsen af GDP og optagelse af GTP. GEF binder til receptor tyrosin kinasen (eller aktiveres via G-protein koblede receptorer og DAG + Ca²⁺) via adaptor protein/er og dets aktivering af Ras sker via indirekte bindinger. Ras virker som switch (jvf. G-protein koblede receptorer) som er aktiv når der er bundet GTP. Inaktiveringen af Ras fremmes af GTP-ase-aktiverende proteiner (GAPs) som øger raten af GTP hydrolyse. Det aktiverede Ras er i stand til at aktivere flere signaleringsveje som fører til fx. celle proliferation og differentiering. Blandt disse er en serin/threonin phosphorylerings kaskade som indbefatter proteinet MAP-kinase der er nævnt nedenfor. Både receptor tyrosin kinasen og Ras inaktiveres hurtigt og for at kunne opnå celle proliferation og differentiering, må der aktiveres mere vedvarende signaler.

Ved fejl i Ras kan proteinet ikke spalte GTP pga. manglende evne til at associere med GAP, og proteinet forbliver aktivt. Dette kan føre til cancer hvis MAP-kinase vejen aktiveres.

MAP-kinase.

Mitogen-activated protein kinase (MAP-kinase) virker mitogent og aktiveres via en Ras aktiveret kaskade af serin/threonin phosphorylering. MAP-kinase skal phosphoryleres på en serin og threonin siddende med en aminosyres mellemrum, for at opnå fuld aktivering. Denne aktivering foretages af MAP-kinase-kinase (MEK) som aktiveres af MAP-kinase-kinase-kinase (Raf).

Ras aktivering → Raf aktivering → MEK aktivering → MAP-kinase aktivering → phosphorylering af yderligere proteiner fx. genregulatoriske i kernen og andre kinaser.

Dette medfører en transkription af andre gener hvis produkt (fx. G₁-cycliner) stimulerer til yderligere transkription og proliferation. Aktiveringsperioden af MAP-kinasen har også betydning for resultatet. Således ses det at EGF påvirkning giver kort aktiveringstid (5min) hvilket følgende resulterer i celledeling. For NGF ses en lang aktiveringsperiode og denne resulterer i stedet i differentiering til neuroner. Deaktiveringen af MAP-kinasen foregår ved dephosphorylering, der kan være stimuleret udefra.

PI 3-Kinase/Protein Kinase B – celleoverlevelse og vækst.

Aktiveringen af PI 3-kinase kan ske via flere veje inkl. De G-protein koblede og enzym-koblede receptorer (receptor tyrosin kinase). PI 3-kinase katalyserer phosphoryleringen af membranlipidet phosphatidylinositol (PI), hvorved der dannes membranbundet PIP₂ og PIP₃. Som for Ras findes der en deaktiverende phosphatase (inositol phospholipid phosphatase) og hvis denne er muteret kan den vedvarende aktivering føre til cancer. Desuden er det i nogle aktiveringsveje muligt for Ras at stimulere PI 3-kinase.

PI 3-kinase aktiverer protein kinase B (PKB) (under samtidig indflydelse af anden kinase) hvorefter denne kan phosphorylere forskellige proteiner i cellen. Fx. hæmning af celledøds aktivatorer som BAD der normalt signalerer cellen om at gå i apoptose, men er inaktiv i phosphoryleret tilstand. Desuden kan PI 3-kinase phosphorylere andre proteiner hvilket fører til celle vækst.

4. IMPULSTRANSMISSION OVER CELLEGRÆNSER.

En synapse er specialiserede cellekontakter, der formidler impulsoverførsel mellem celler. Disse kan opdeles i alt efter om transmissionen er kemiske og elektrisk.

- Elektrisk: Kommunikation mellem præ- og postsynaptiske områder via gap junctions. Hurtig, lavresistent overførelse via ionstrømme, hvorved strømsløjfen ledes ind i det præsynaptiske membranområde. Fx. simultan kontraktion af hjerte muskulatur.
- Kemisk transmission: Består i den præsynaptiske frigørelse af transmittere følgende diffusion over synapsekløften (ca. 30nm mellem neuroner og 50nm ved muskler). binding til postsynaptiske receptorer(ionotrope = ionkanaler & metabotrope = G-protein koblede). Dette er en langsommere proces end elektrisk transmission men denne muliggør funktionel mangfoldighed: excitatoriske og inhibitoriske

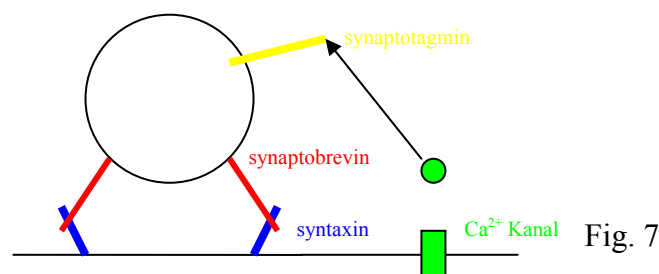
synapser, transmission med forstærkning, regulering, levering af subliminale stimuli som kan summeres fra forskellige neuroner.

4.1 Neuromuskulær transmission.

Muskelfibre(3-1000) med dertilhørende motorisk neuron er benævnt en motorisk enhed. Fibrene fra forskellige motoriske enheder ligger spredt mellem hinanden i de enkelte muskler, således at muskelkontraktionen altid er ensartet. Antallet af aktive motoriske enheder kan reguleres efter behov.

Ved et aktionspotential i motorneuronet spreder depolariseringen sig til boutons(udposninger) der udgør præsynapsen. Denne depolarisering åbner spændingsafhængige Ca^{2+} kanaler og den intracellulære Ca^{2+} koncentration stiger.

I præsynapsen findes vesikler der er transporteret til synapsen via mikrotubuli og motorproteinet kinesin, eller er genbrusvesikler (forklaring følger). Disse orienteres i den såkaldte aktive zone der befinder sig i relation til den præsynaptiske membran. her bindes vesiklerne ned til membranen.



dette sker ved binding mellem syntaxin lokaliseret i cellemembranen og synaptobrevin lokaliseret i vesikel membranen. i nær relation til vesikelbindingsstedet er orienteret spændingsstyrede Ca^{2+} kanaler. Når depolariseringen åbner disse og Ca^{2+} diffunderer ind vil dette bindes til proteinet synaptotagmin i vesikelmembranen. Dette udløser en fusion af vesiklen med den præsynaptiske membran hvorved en bestemt mængde ACh frigøres til synapsekløften. Herefter genoptages vesikelproteinerne og membran ved endocytose via clathrincoatede vesikler. Disse føres til et tidligt endosom som vesiklen smelter sammen med. Fra dette endosom afsnøres nye vesikler som er i stand til at optage ACh for derefter at indgå i processen på ny.

Efter frigørelse diffunderer ACh over synapsekløften til den postsynaptiske membran, hvor 2ACh molekyler binder til hver postsynaptisk receptor (AChR). I synapsekløfte findes en basal lamina (lamin, kollagen, agrin og betydelige mængder AChE). Den postsynaptiske membran har foldninger for at øge overfladearealet. De postsynaptiske receptorer kan være metabotrope eller ionotrope. I den postsynaptiske kløft vil ACh esterase spalte ACh til cholin og eddikesyre. disse produkter diffundere tilbage til den motoriske nerveterminal hvor de optages, for derefter at indgå i syntesen af nyt ACh. Cholin og eddikesyre ikke har nogen virkning på de postsynaptiske receptorer. Så hastigheden hvormed et stimuli ophører er betinget af AChE aktiviteten.

Ved binding af ACh til de ionotrope receptorer (kationselektive), åbnes disse og den øgede Na^+ indstrømning fører til depolarisering af den postsynaptiske membran. herefter lukkes kanalerne hurtigt pga. af spaltningen af ACh og membranen repolariseres. Den lokale ændring af V_m i endepladen, som følge af den ændrede permeabilitet, er ikke i sig selv propagerende. Dette kaldes et endepladepotential og følger de passive kabel teorier hvilket betyder at amplituden af depolariseringen aftager med afstanden fra stimulusstedet (ca. 4mm). Disse endepladepotentialer er i stand til at medføre depolarisering af naboområdet mod en værdi på ca. -15 mv., hvilket er betydeligt højere en tærskelværdien på ca. -50mV for udløsning af et aktionspotential. Dette betyder at alle aktionspotentialer i motorneuronet vil give ophav til et aktionspotential samt følgende muskelkontraktion.

Ved observering af V_m i endepladen under fravær af et aktionspotential i neuronet, observeres der små ændringer i V_m på ca. 0,4mV. Disse ophørte ved hæmning af AChR, hvilket indikerede at disse miniature endeplade potentialer (MEPPs) skyldes enkelte spontane vesikeludtømminger. Følgende er det forsøgt at hæmme antallet af vesikler der udtømmes ved at mindske Ca^{2+} indstrømningen ved et præsynaptisk aktionspotential. Her observeredes små endeplade potentialer der svarede til summationen af MEPPs. Tilsammen indikerer disse undersøgelser at EPP er resultatet af udtømmingen af et bestemt antal vesikler indeholdende et givent quantum ACh.

Den synaptiske transmission kan forstyrres bla. således.

Ændret ACh frigivelse:	Manglende aktionspotential fx. hæmning af de spændingsafhængige Na^+ . Nedbrydning/ødelæggelse af de vesikeludtømmende proteiner. Hæmning af spændingsafhængige Ca^{2+} kanaler. $\rightarrow \downarrow$ ACh frigivelse. Forlænget aktionspotential fx. hæmning af K^+ -kanaler forhindrer repolarisering. $\rightarrow \uparrow$ ACh frigivelse.
Hæmning af AChE:	\rightarrow forlænget stimuli af AChR/depolarisering \rightarrow inaktivering af de spændingsafhængige Na^+ -kanaler.
Agonist til AChR:	binder til AChR \rightarrow depolarisering \rightarrow inaktivering af de spændingsafhængige Na^+ -kanaler.
Blokering af AChR:	forhindrer binding af ACh \rightarrow manglende depolarisering.
Blokering af Na^+ -kanaler i endepladen:	forhindrer endepladepotentialet i at udbrede sig i form af et aktionspotential.

4.2 Interneural Transmission.

Synapser i CNS kan virke excitatoriske eller inhibitoriske. Dette gælder for de axodendritiske og axosomatiske synapser hvor det er den samlede ændring i V_m der er bestemmende for om et aktionspotential udløses i initialsegmentet.

Ved et excitatorisk postsynaptisk potential (EPSP) vil der ske en åbning af de spændingsafhængige Na^+ -kanaler og K^+ -kanaler hvis modsat rettede konduktanser resulterer fører mod et "reversal potential" mellem de to diffusionspotentialer dvs. V_m går imod 0. Ændringen i V_m udbreder sig efterfølgende i henhold til den passive kable teori. Hvis ændringen i V_m der når initialsegment er større end tærskelværdien (-50mV) udløses et aktionspotential.

Ved inhibitoriske postsynaptiske potentialer (IPSP) er det konduktans ændringer for K^+ og Cl^- . Da deres "reversal potential" ligger negativt end hvile V_m vil disse ionstrømme modvirke en depolarisering. Potentialet for de to ioner vil drive V_m mod en hyperpolariseringsværdi på $-80mV$.

Det enkelte postsynaptiske potential er betydeligt mindre end det der skal til for at udløse et aktionspotential. Der skal derfor adskillige stimuli til for at udløse et aktionspotential. Som nævnt tidligere er det i initialsegmentet at aktionspotentialet opstår. Dette skyldes at der i dette område er en tæt orientering af spændingsstyrede kanaler. Summen af EPSP'er og IPSP'er der modtages via forskellige synapser bliver således afgørende altafgørende for udløsningen af et aktionspotential. Idet det er det endelige potential der når initialsegmentet der er af betydning. Blandt neurotransmittere er disse af stor betydning.

Excitatoriske	Inhibitoriske
Glutaminsyre (aminosyre)	Glycin (aminosyre)
Asparaginsyre (aminosyre)	γ -aminosmørsyre (GABA)

5. ALMENE SENSORISKE RECEPTORMEKANISMER

Sensoriske receptorer. En sensorisk receptor er en biologisk transducer, som omsætter et indkommende signal (energi under en eller anden form) til nerveimpulser i den tilhørende sensoriske nerve. (øvelsesvejledning 3)

En receptors **adækvate stimulus** er den type stimuli (kemisk/fysisk) som receptoren er specielt følsom for. Receptorerne inddeles alt efter deres adækvate stimuli type:

Mekanoreceptorer.	Tryk, berøring, hørelse mm.
Kemoreceptorer.	Fx. olfaktorisk (G-proteinkoblet \rightarrow cAMP \rightarrow ionkanaler)
Thermoreceptorer.	Varme-kulde.
Fotoreceptorer.	Syn.
Nocireceptorer.	Smerte.

En sensorisk receptor er opbygget af selve det sensoriske organ som enten er et specialiseret neuron eller en specialiseret receptorcelle i forbindelse med et neuron. Desuden findes der accessoriske strukturer i form af støtteceller og væv som enten er udelukkende støttende eller en del af receptoren (fx. øjets optiske elementer, kapsel omgivende pacini følelegemer, ørets cochlea mm.). Fælles for alle disse receptorer er deres evne til at omdanne den absorberede energi til et receptorpotential (depolarisering), forstærke signalet samt at formidle videre ved omdannelse til et afsenderpotential (aktionspotential), i form af impulsoverførsel. Da nervesystemet udelukkende kommunikerer via elektriske impulser og aktionspotentialer er et alt eller intet signal må signalet formidles via sådanne impulser. Derfor er receptorerne i stand til at videreformidle deres receptorpotential til neuroner i bestemte impulsmønstre. Frekvensen (på 2Hz-300Hz) af aktionspotentialer bestemmes af graden af depolarisering (receptorpotential) og adaptation.

Receptorerne inddeles efter om receptoren både danner receptorpotential (modtagerdel) og afsenderpotential (afsenderdel), som i sensoriske neuroner (primære receptorer), eller om dette formidles af to separate celler hvor receptoren er synaptisk forbundet med neuronet (sekundær receptor). Desuden udgør øjet fotoreceptorer en tertiær type hvor bipolare celler er indskudt mellem modtagerdelen og afsenderdelen.

Aktionspotentialer opstår som nævnt via alt eller intet princippet hvor specialiserede dele af membranen har virkning som initialsegmentet i CNS neuroner. For at kunne styre frekvensen af disse aktionspotentialer findes der en specialiseret indkodningsmembran. Denne besidder egenskaber som gør den i stand til at omdanne et konstant stimuli af et given størrelse eller vekslende, til et bestemt frekvensmønster. Disse egenskaber skyldes tilstedeværelsen af forskellige ionkanaler.

Der findes tre typer af kalium kanaler som er af betydning for fyringsfrekvensen samt en spændingsstyret calcium kanal og selvfølgelig Na^+ -kanaler som betinger aktionspotentialer (generatorstrømmen). Under nedenstående forklaring skal der forudsættes at der er en konstant udadgående generatorstrøm som søger at depolarisere indkodningsmembranen.

”forsinkede K^+ -kanaler”

Står for den hurtige repolarisering efter et aktionspotential. Dette betyder at der skal være et stort antal af disse for at kunne sikre en hurtig repolarisering, hvilket muliggør en hurtig frekvens. Denne K^+ -konduktans skal være stor da den desuden skal overkomme generatorstrømmen. Disse er desuden med til at sikre ophævning af Na^+ -kanalernes og de tidlige K^+ -kanalers inaktivering, hvilket kræver en repolarisering.

”tidlige K^+ -kanaler”

Tidlige K^+ -kanaler (A-kanaler) åbner hurtigt ved begyndende depolarisering hvorved yderligere depolarisering hæmmes indtil A-kanalerne inaktiveres. Dette betyder at indkodningsmembranen er i stand til at fyre med lav frekvens idet de tidlige K^+ -kanaler forsinker depolariseringen.

Inaktiveringen opretholdes indtil repolarisering har fundet sted og desto kraftigere repolarisering desto flere A-kanaler er aktive ved næste depolarisering.

”Spændingsafhængige Ca^{2+} -kanaler”

Disse kanaler åbner ved en depolarisering af membranen, hvorved den store Ca^{2+} -gradient driver Ca^{2+} ind i cellen. Dette øger $[Ca^{2+}]_i$. Der findes desuden Ca^{2+} -pumper som søger at genopbygge denne gradient.

” Ca^{2+} -aktiverede K^+ -kanaler”

Disse kanaler er inaktive ved normale hvile koncentrationer af intracellulært calcium. Men ved hyppig depolarisering stiger $[Ca^{2+}]_i$, hvilket fører til åbning af de Ca^{2+} -aktiverede K^+ -kanaler.

Herved sker der en nedsat excitabilitet, med følgende nedsat fyringsfrekvens. Når den indadrettede Ca^{2+} -konduktans er lig den konduktans som opretholdes af Ca^{2+} -pumperne, vil fyringsfrekvensen være faldet til en lavere stationær frekvens.

5.1 Adaptation

Fasiske receptorer: Disse informerer kun om forandrings indtræden samt deres styrke. Herefter sker en **fuldstændig adaptation** og der registreres ikke flere stimuli. Fx. ufarlige berøringer og tryk.

Toniske receptorer: Disse udfører en **ufuldstændig adaptation** der informere om konstant påvirkning. Ved disse vil fyringsfrekvensen ofte dale lidt til en stationær frekvens men den ophører ikke.

Adaptationen kan være knyttet til flere led i den primære transducerkæde eller centralt betinget via feedback mekanismer. Fx. kan den skyldes tilpasninger i den associerede støttevæv som i pacini-legemer, eller faldende koncentrationer af kemiske transmittere. Den indkodningsmembran lokaliserede adaptation er beskrevet tidligere.

5.2 Overføringsfunktion og dynamikområde.

Overføringsfunktionen beskriver sammenhængen mellem stimulationsstyrken af receptoren og fyringsfrekvensen. denne kan tilnærmelsesvis beskrives ved følgende:

$$F = k(S-S_0)^n$$

Hvor F = fyringsfrekvens, S = stimulationsstyrke, S_0 = styrken af tærskelstimulationen. K er en konstant og n varierer mellem forskellige receptorer men oftest ses $n < 1$ hvilket tillader et stort stimulationsstyrkeområde.

En receptors dynamikområde er forholdet mellem største og mindste stimulus styrke som receptoren er i stand til at håndtere. For nogle receptorer ses et stort dynamikområde. fx.

Fotoreceptorer: $1:10^{10}$

Akustiske mekanoreceptorer: $1:10^{11}$

Evnen til at håndtere så store dynamikområder der skal indkodes i frekvenser af 2Hz-300Hz, er det nødvendigt med en perifert og/eller centralt betinget adaptation.

6 ALMEN MUSKELFYSIOLOGI

6.1 Alment om kontraktilitet

Musklers evne til at kontrahere ligger til grund i de enkelte filamenter som forskydes i forhold til hinanden. En muskelfiber er opbygget af funktionelle enheder kaldet sarcomerer. Et sådan sarcomer består af myosinfilamenter, aktinfilamenter samt titin og nogle sammenbindende proteiner fx. α -aktinin.

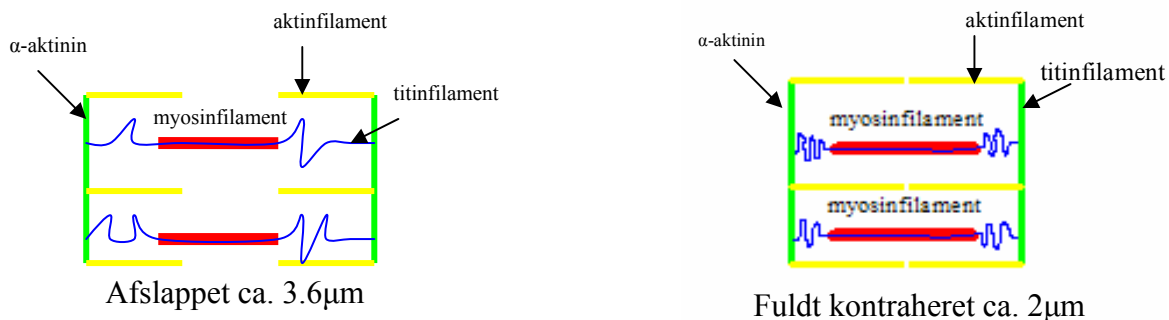


Fig. 8

For at en filamentglidning kan forefindes skal der foregå visse Ca^{2+} afhængige processer i sarcomeret. Nedenfor er beskrevet disse for de forskellige typer muskulatur.

Skelet og hjertemuskulatur:

For at en filamentglidning kan forefindes må der blottes bindingssteder for myosin på aktin ved delokalisering af tropomyosin. Dette sker ved at den indstrømmede Ca^{2+} bindes til et tredje aktin associeret, troponin. Troponin består af 3 domæner et aktinbindende(I), et tropomyosinbindende(T) og et Ca^{2+} bindende(C). Under afslapning blokerer tropomyosin for bindingssteder på aktin, men ved binding af Ca^{2+} til troponin omlægges disse tre proteiner i forhold til hinanden hvorved bindingsstederne frigøres.

Glat muskulatur:

I glat muskulatur er der både en blokering, og endnu vigtigere en hæmning af myosinhovedernes ATPase aktivitet. Ved influx af Ca^{2+} bindes dette til calmodulin i et Ca^{2+} /calmodulin kompleks. Dette kompleks binder til "myosin light chain kinase" (MLCK) som derefter er i stand til at

phosphorylere ”myosin regulatory light chain”. Denne phosphorylering øger myosins ATPase aktivitet. Blokeringen af aktin reguleres af proteinerne caldesmon og calponin. Ved binding af Ca^{2+} /calmodulin komplekset til disse proteiner, samt ved aktivering af kinaser der phosphorylerer disse, reduceres disse hæmning af myosin ATPase aktiviteten.

Filamentglidningen:

Denne sker ved interaktioner mellem myosinoverderne og aktin bindingssteder(via tværbroer).

Denne proces kan opdeles i 5 skridt.

1. ATP bindes til myosinhovedet hvorved dettes affinitet for aktin reduceres og tværbroen brydes.
2. ATP hydrolyseres til ADP og inorganisk fosfat (P_i) som forbliver bundet til myosinhovedet. denne reaktion medfører et konformationsændring, hvor hovedet sidder i en 90° position i forhold til aktin og myosin filamenterne. Herved er myosinhovedet flyttet ca. 11nm frem ad aktinmolekylet til et nyt bindingssted.
3. Myosinhovedet danner herefter tværbro til det nye bindingssted på aktin. Følgende den øgede affinitet af myosin-ADP- P_i for aktin.
4. dissociation af P_i fra myosin udløser en konformationsændring i form af en 45° bøjning af myosinhovedet. dette medfører et træk i aktinfilamentet mod midten af myosinfilamentet, på 11nm. Dvs. en forkortning af sarcomeret.
5. dissociationen af ADP afslutter cyklussen og myosinhovedet befinder sig i en rigid tilstand. Myosinhovedet befinder sig i denne tilstand bundet til aktin indtil bindingen af et nyt ATP molekyle.

Energien til muskelkontraktionen leveres i form af ATP. Cellens ATP lager er dog meget begrænset og dækker kun ca. 10 enkeltkontraktioner. Derudover findes der et lager af kreatinfosfat som ved transphosphorylering er i stand til at genopbygge ATP ($\text{ADP} + \text{CF} \rightarrow \text{ATP} + \text{C}$). Dette udgør de lettilgængelige lagre. Derudover syntetiseres ATP ved anaerob glykolyse samt. Oxidativ phosphorylering af ADP.

Funktionaliteten af de enkelte muskeltyper er forskellig, således kan de inddeles og beskrives som nedenfor.

Skeletmuskulatur:

Er kun styret af det somatiske nervesystem. Muskelen er opbygget af adskilte fibre som består af et syncytium af muskelceller. Disse indeholder myofibriller som består af sarcomerer der er ordnet i længderetningen sammenbundet ved z-båndene. Denne type muskulatur er i besiddelse af et veludviklet sER som sammen med T-tubuli danner triader hvilket sikrer Ca^{2+} mobiliseringen ved hvert sarcomer. Dette bevirker at denne muskeltype kan udøve hurtig kontraktion.

Hjertemuskulatur:

Fibre bestående af myofibriller/sarcomerer med tværstribe til følge. Fibrene interdigiterer og kommunikerer ved disse inskudskiver via gap junctions. Dette bevirker at hjertemuskulaturen virker som et funktionelt syncytium (cytoplasmaet kommunikerer direkte og der er ingen forsinkelse i udbredelsen af et aktionspotential dvs. samtidig kontraktion). Muskulaturen besidder triader til fordeling af aktionspotentialer, men kun et for hvert z- bånd (svarer til en triade pr sarcomer mod de to i skeletmuskulatur). Kontraktionen forekommer som autorytmik (pacemakerfunktion), hvis frekvens reguleres via det autonome nervesystem.

Pacemakerfunktionen (primært i SA-knuden): udad gående K^+ strøm samt to indadgående strømme fra Ca^{2+} og pacemakerkanalerne (Na^+ og K^+) driver pacemakerfunktionen. Denne består i at de samlede ionstrømme driver V_m mod tærskelværdien på ca. -55mV , hvorved der opnås en selvforstærkende effekt af Ca^{2+} -kanalerne. Frekvensen afhænger af disse konduktanser som styres af det autonome nervesystem.

Glat muskulatur:

Autonomt og hormonalt styret. Nogle muskelceller producerer aktionspotentialer mens andre er i stand til at koble stimuli til en kontraktion uden at udløse et aktionspotential (fx. G-proteinkoblede receptorer og IP_3 aktivering). Receptorer for transmitterstoffer ligger spredt over celleoverfladen frem for at ligge koncentreret ved den postsynaptiske membran. Består af celler der er ordnet i fibre. Kan kontraheres enkeltvis (multiunit), men ofte fungerende som funktionelle syncytier (unitary) via gap junctions. Disse udviser ikke tværstribe og de kontraktile elementer er ikke ordnet i en længderetning som for tværstribet muskulatur, men via diagonale elementer der ved kontraktion tilsammen bevirker en forkortelse af cellen. Disse celler har, modsat de andre muskeltyper, bevaret

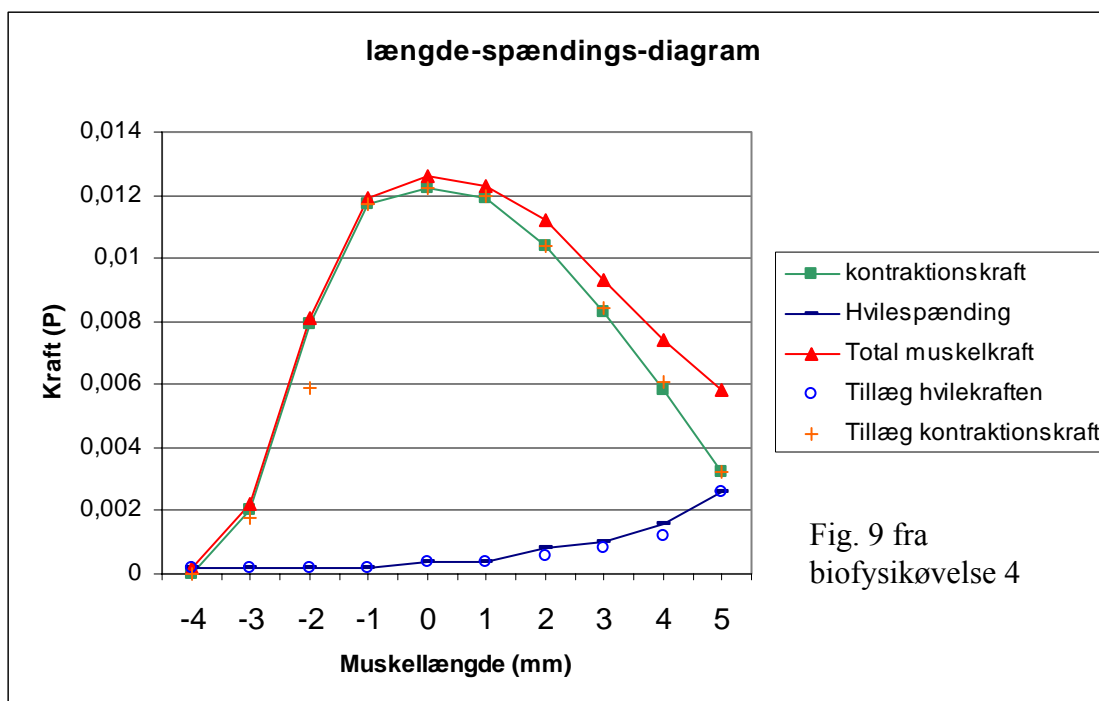
evnen til at dele sig. Aktivering af kontraktion i glat muskulatur skyldes, foruden autonom og hormonal påvirkning, en spontan elektrisk aktivitet (som pacemaker aktivitet). Glat muskulatur er i stand til både at foretage hurtige og langsomme kontraktioner. Desuden er de i stand til at producere en tonus (konstant muskelspænding), med overlejlrede langsomme og længerevarende kontraktioner. Dvs. at den observerede tonus er et produkt af langsomme og ofte længerevarende kontraktioner.

6.2. Kontraktionstyper og mekaniske egenskaber for en tværstribet skeletmuskulatur.

Isometrisk kontraktion: En spændingsopbygning og kraftudvikling uden forkortelse af sarcomeret. Udspring og insertion er fikseret og eneste arbejde eksisterer i trækning af det serieelastiske element.

Isotonisk kontraktion: en muskelforkortning under filamentglidning. Den opbyggede kraft påfører de ydre omgivelser et arbejde. Desuden forkortning af serieelastisk element.

Mekanisk latenstid er den tidsforsinkelse som forekommer mellem stimuli og mekanisk respons (isometrisk kraftudvikling ikke isotoniske).



For en muskel der foretager en isometrisk kontraktion observeres det at der går noget tid før musklen har opbygget optimal kraft. Dette skyldes at den kraft som musklen yder er et produkt af de udviklede kræfter i henholdsvis det kontraktile- og serieelastiske element. Dette skal ses ved at det serieelastiske element, ved musklens kontraktion, strækker sig hvorved der her oplagres potentiel energi i form af de modsatrettede elastiske kræfter.

Først når det elastiske element har oplagret størst mulig energi dvs., at kraften hvormed musklen hiver i det elastiske element er tilsvarende den potentielle energi (modsat rettede kraft) som det elastiske element besidder, vil den optimale kraft opnås.

Derfor skal musklen sende adskillige stimuli resulterende i en summation af kraften i det kontraktile element hvorved det serieelastiske element strækkes.

Latenstiden der går fra stimulation til den maksimale stigning i kraftudvikling ($[Ca^{2+}]_i$ er på sit højeste), beskriver den maksimale tid der må være imellem stimuli for at opnå fuld summation og en glat tetanus. Dvs. frekvensen skal være $= \frac{1s}{latenstid}$. Hvis frekvensen er lavere vil $[Ca^{2+}]_i$ nå at falde og man får et billede som for summationen nedenfor.

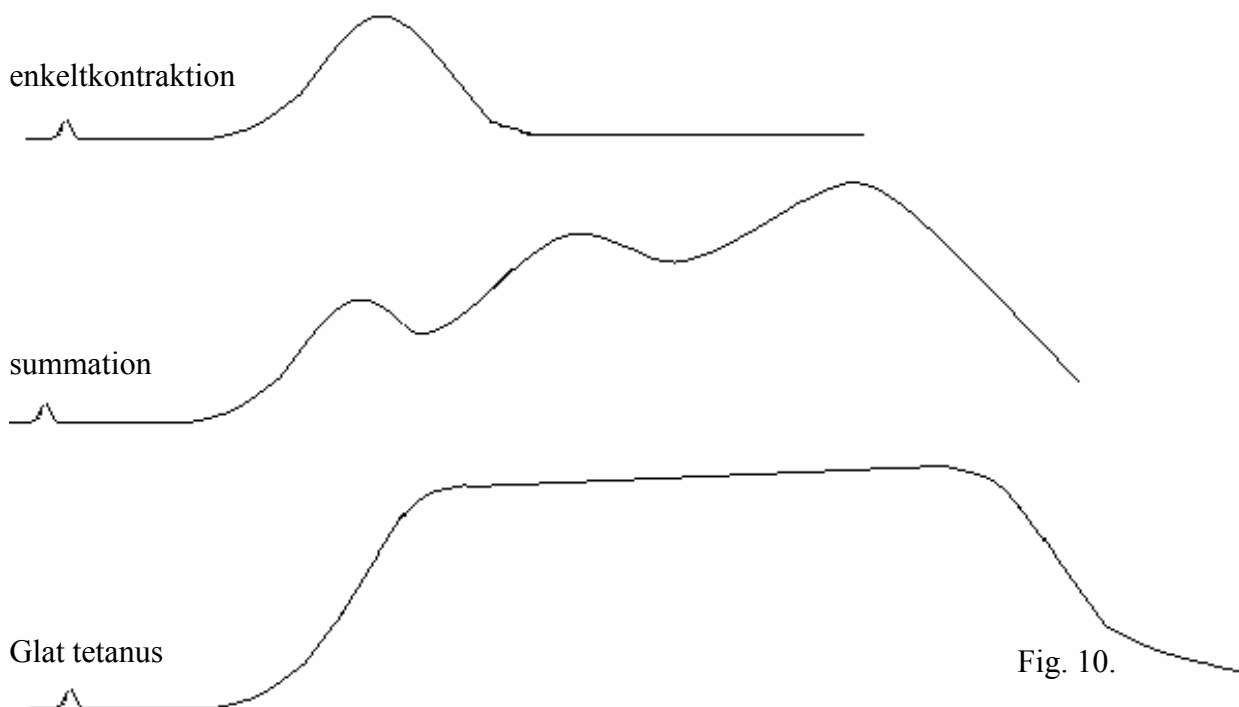


Fig. 10.

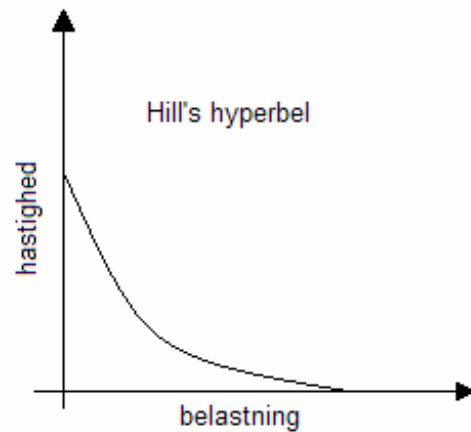


Fig. 11

Ved øget belastning vil man ved en isotonisk kontraktion se en faldende kontraktionshastighed. En afbildning af denne giver Hill's hyperbel som ses skitseret ovenfor.

For en isotonisk kontraktion er stimulusfrekvensen uden betydning for den initiale forkortningshastighed. Dettets ses ved at kraftudviklingshastigheden for den isotoniske enkeltkontraktion er den samme som for en isometrisk glat tetanus.

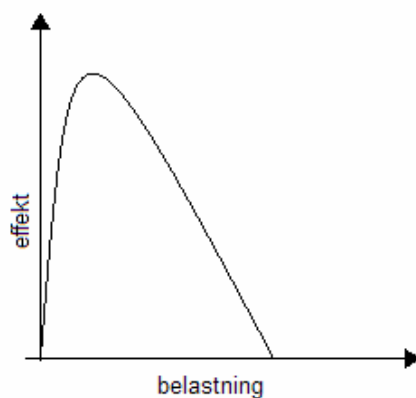


Fig. 12

Ovenfor ses effekten som funktion af den ydre belastning. Den maksimale effekt ses ved moderate belastninger (ca. 1/3 af maks. belastning)

Excentrisk kontraktion.

Hvis muskelen i kontraheret tilstand belastes med en ydre belastning som større end musklens kapacitet under isotonisk kontraktion, vil man observere at muskelen er i stand til at ydre en større kraft en under en isometrisk glat tetanus. Dette skyldes at de ved den excentriske kontraktion ikke behøver at være stor aktivitet af de bevægende myosinhoveder, men at stort set alle tværbroer blot

forsøges opretholdt. Desuden vil det serie og parallelelastiske element bidrage med styrke, idet det serieelastiske element er fuldt udspændt allerede ved begyndelsen samt at det parallelelastiske element vil søge at forhindre en filamentglidning ud over et vist punkt.

6.3 Muskelfiberens funktion i relation til finstrukturen

Den væsentligste bidrager til musklernes dynamik er sarcomerens filamentglidning. Således sker der ved en passiv strækning en filamentglidning uden bindinger mellem myosin og aktin, hvor den begrænsende faktor for strækningen er det parallelelastiske element(titin).

En muskel forkortning er et udtryk for en proportional forkortning i forhold til sarcomerforkortelsen. Denne forkortning er et resultat af aktiv energiforbrugende filamentglidningen hvor bindinger mellem myosinhoveder og aktin trækker filamenterne ind over hinanden.

Ved en isometrisk kontraktion foregår kun en mindre forskydelse af filamenterne ca. svarende til strækningen af det serieelastiske element.

Det parallelelastiske element består af det elastiske protein titin. Dette hæfter på de to Z-bånd i et sarcomer og passerer gennem myosinfilamentet, som det binder til. Forankringen til de to Z-bånd samt myosin gør titin i stand til at stabilisere den centrerede lokalisering af myosinfilamentet.

Desuden forhindrer titin en sprængning af fiberen ved fuldstændig adskillelse af aktin og myosin. Desuden ses det parallelelastiske element at bidrage til hvilespændingen, og dermed også den samlede muskelkræft, ved strækning af musklen. Såfremt denne ikke overstrækkes og der opstår fibersprængninger.

Der er tidligere blevet gennemgået filamentglidning med dannelse af tværbroer. Det udelades derfor i dette afsnit og der henvises til afs. 6.1.(s39)

Med udgangspunkt i dannelsen af tværbroer, er muskelkraften ved en isometrisk kontraktion, et spørgsmål om antallet af tværbroer der er tilstede. Dog vil for stor overlapning føre filamenterne så lang ind over hinanden at myosinfilamenterne støder på Z-båndene. Det ses at den største styrke forefindes ved 1/3 overlapning mellem myosin og aktin. At den maksimale styrke ikke ligger ved 1/2 overlapning skyldes at der desuden er et bidrag fra det parallelelastiske element.

6.4. Excitations-kontraktionskoblingen i tværstribet muskulatur

Som beskrevet i afs. 4.1. forekommer der ved modtagelse af stimuli (ACh) ved den motoriske endeplade, små endepladepotentialer. Disse endepladepotentialer vil ændre V_m i naboområdet som drives mod en værdi på -15mV . Dette er betydeligt over de ca. 50mV som skal til for at aktivere de spændingsafhængige Na^+ -kanaler. Resultatet er en selvforstærkende natrium indstrømning og følgende depolarisering af sarcolemma. Denne depolarisering vil bede sig over membranen og dermed også T-tubuli, som gennemborer fiberen for derved at øge membranens areal og føre aktionspotentialer ind imellem sarcomerene. Dette medfører en hurtigere og ensartet aktivering af hele fiberen. Når depolariseringen rammer de spændingsafhængige L-type Ca^+ -kanaler (aktiveres ved ca. -50mV) forekommer der en konformationsændring i disse hvorved de åbnes. men vigtigere er at disse L-type Ca^{2+} -kanaler er koblet til ryanoidreceptorer (Ca^{2+} -frigørelseskanaler) i kontaktretiklet (sER) af sarcoplasmatiske reticulum (SR).

Konformationsændringen forplanter sig via denne kobling til ryanoidreceptoren hvorved denne åbnes og Ca^{2+} strømmer ind i cellen. Da aktionspotentialer i tværstribet muskulatur toppe ved en værdi på 30mV , vil alle aktionspotentialer føre til åbning af disse Ca^{2+} -frigørelseskanaler, eftersom der er koblet til L-type Ca^{2+} -kanalerne hvis tærskelværdi ligger ved -50mV . Det sarcoplasmatiske reticulum har oplagret så høj koncentration af calcium at muskelfiberen ikke er afhængig af ekstracellulær calcium for at kunne kontrahere sig.

Den øgede koncentration af intracellulær calcium fører til muskelkontraktion vis processerne beskrevet i afs. 6.1.

Rigor:

Hvis koncentrationen af ATP i muskelfiberen bliver for lav vil man se en begyndende muskelstivhed kaldet rigor. Denne skyldes dels manglende ATP til at drive Ca^{2+} -pumpen, hvorved $[\text{Ca}^{2+}]_i$ stiger. Følgende dette vil aktinbindingstederne blottes og der dannes tværbroer mellem myosin og aktin. Som tidligere nævnt skal der bindes ATP for at bryde denne binding og da denne koncentration er lav, bliver resultatet at myosin og aktin filamenterne sidder fastlåst via tværbroer som ikke kan brydes. Dette betyder ingen filamentglidning, altså muskelstivhed.

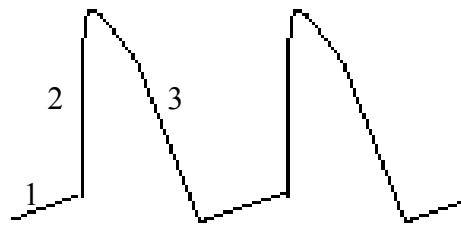


Fig. 13

Ovenfor på fig. 13 ses ændringerne i V_m for en pacemakercelle i SA-knuden. Følgende er angivelse af de herskende ionstrømme under disse potentialændringer.

1. Pacemakerfunktionen: Udad gående K^+ strøm samt to indadgående strømme fra Ca^{2+} og pacemakerkanalerne (Na^+ og K^+) driver pacemakerfunktionen. Denne består i at de samlede ionstrømme driver V_m mod tærskelværdien på ca. $-55mV$
2. Aktionspotential: Ved opnåelse af tærskelværdien åbnes de spændingsafhængige Ca^{2+} -kanaler og muligvis Na^+ -kanaler og et aktionspotential opstår. Hvis det kun er Ca^{2+} -kanalerne vil det være en langsom depolarisering og hvis begge kanaler er aktive ses en hurtig depolarisering idet Na^+ -kanalerne står for den hurtige depolarisering.
3. repolariseringsfasen: repolariserende K^+ -konduktans.

Nedenfor er skitseret at aktionspotential og det resulterende kontraktionsrespons for henholdsvis hjerte- og skeletmuskulatur.



Ca²⁺ ressourcer.

For hjertet og skelet er der en betydelig forskel i kravet til den ekstracellulære calcium koncentration. Dette skyldes at skeletmuskulaturens SR er meget veludviklet og oplagrer store mængder Ca²⁺, hvorimod hjertermuskulaturens calciumlager i SR ikke er dækkende for hjertets behov til at foretage muskelkontraktioner. Således vil en muskel fortsat kunne kontrahere sig efter at man har fjernet al ekstracellulært Ca²⁺. Hjertets muskulaturens kontraktion vil derimod svækkes eller ophøre hvis den ekstracellulære Ca²⁺ koncentration bliver for lav.