

BIOFYSIK I DET CELLEBIOLOGISKE KURSUS

INDLEDNING

I biofysik (almen fysiologi) i det cellebiologiske kursus behandles følgende områder:

1. TRANSPORTPROCESSER
2. ALMEN NERVEFYSIOLOGI
3. CELLULÆR SIGNALERING
4. IMPULSTRANSMISSION OVER CELLEGRÆNSER
5. ALMEN SANSEFYSIOLOGI
6. ALMEN MUSKELFYSIOLOGI

Undervisningen i biofysik baseres på

- Noter til biofysik (www.mfi.ku.dk)
 - Note 1: Migration og diffusion
 - Note 2: Membranpotentialer
 - Note 3: Receptorer
 - Note 4: Opklarende note om transport
 - Note 5: En kort introduktion til elektricitetslære
 - Note 6: Teoretiske gennemgang af "elektrisk kapacitet" og "membranmodeller"
- Alberts et al.: The Cell, 4. udgave (1994) **ELLER** Lodish et al.: Molecular Cell Biology, 4. udgave (2000)
- Berne & Levy: Physiology, 4. udgave (1998)
- Vejledninger i biofysikøvelser (www.mfi.ku.dk)
 - Øvelse 1: Membrantransport
 - Øvelse 2: Nerveimpulsen
 - Øvelse 3: Sensoriske receptorer
 - Øvelse 4: Muskelkontraktionen

Læsevejledningen anfører ikke alle de forudsætninger i matematik, fysik og kemi, som er nødvendige for forståelsen af stoffet. Til hjælp ved indlæringen er sådanne forudsætninger tjener bl.a. notesamlingen. Som eksempler herpå er afsnittene om elektrisk felt og potential i note 1 (Migration og diffusion). Stof af denne type vil ikke blive afkrævet som samlet besvarelse, men det er nødvendigt for tilegnelse af lærestoffet at være fortrolig med begreber som "elektrisk felt", "elektrisk potential" og "elektrisk kapacitet". Lignende forhold gælder en række andre fysiske begreber som kraft, energi, effekt, tryk etc., der står anført i **Documenta Biochimica et Biophysica** (www.mfi.ku.dk).

Ved henvisninger til undervisningsmaterialerne anvendes forkortelserne N1, N2, N3 og N4 (noterne), A (Alberts et al.), L (Lodish et al.), B&L (Berne & Levy) og Ø1, Ø2, Ø3 og Ø4 (øvelserne)

I det følgende har vi defineret de adfærdstermer - efter Blooms taksonomi - der anvendes i denne læsevejledning:

- **definere** og **beregne**: er præcise udtryk og skulle ikke volde vanskeligheder.
- **angive**: oplyse om en størrelse, f. eks. om en koncentration eller et koncentrationsinterval, eller oplyse om indgående faktorer i en relation (f. eks. sammenhængen mellem diffusionskoefficient og molekylbevægelighed), eller oplyse om en systematisk inddeling (fx elektrisk *versus* kemisk synaptisk transmission). Som det vil fremgå af pensumbeskrivelsen anvendes termen ret bredt.
- **beskrive**: bruges når der ikke indgår årsags-virkningsforhold i emnet. Beskrivelsen kan naturligvis gøres mere eller mindre detaljeret (jf. næste punkt).
- **redegøre for**: bruges når man ønsker en beskrivelse af processer eller mekanismer, hvori der indgår årsags-virkningssammenhænge.
- **skitsere**: anvendes når man ønsker kendskab til en kurves forløb med angivelse af parametre (kvalitativt) på X-akse (abszisse) og Y-akse (ordinat).
- **tegne**: anvendes når der skal tegnes et nøjagtigt kurveforløb med angivelse af parametrenes art og enhedernes størrelse på X-akse (abszisse) og Y-akse (ordinat).

LÆSEVEJLEDNING INDEN FOR DE SEKS EMNEOMRÅDER

Den studerende forventes at kunne:

1. TRANSPORTPROCESSER (N1; N2; A: 583-637; L: 578-613, 918-920; B&L: 3-29; Ø1)

1.1. STOFTRANSPORT I ET FRIT, UBEGRÆNSET MEDIUM

- definere transportstrømtætheden eller fluxen (N1)
- redegøre for den almene transportligning ($J = N \cdot v = B \cdot N \cdot X$) og herunder
- beskrive de enkelte faktorer, som er bestemmende for fluxen (N1)
- redegøre for de drivende kræfter bag transport ved migration og diffusion (N1)

- beskrive de karakteristiske træk ved en diffusionsproces (N1)
 - redegøre for Ficks lov for diffusion (N1, B&L)
 - definere koncentrationsgradienten (N1)
 - definere diffusionskoefficienten (N1, B&L)
 - angive faktorer, der er bestemmende for diffusionskoefficientens størrelse (N1)
 - redegøre i grove træk på det molekylære plan for mekanismen ved diffusionsprocessen (N1, B&L)
 - angive sammenhængen mellem middelforskydning og diffusionskoefficient (Einstein-Smoluchowski-ligningen) og anvende relationen til vurdering af det tidsmæssige forløb af diffusionsprocesser (N1)
 - angive sammenhængen mellem diffusionskoefficient og molekylbevægelighed (Einsteins relation) (N1)
 - redegøre for størrelsen af stoftransport ved elektrodifusion som eksempel på kombineret migration og diffusion (jf. Nernst-Planck-ligningerne som angives i Documenta Biochimica et Biophysica) (N2)
- 1.2. MEMBRANTRANSPORT**
- definere permeabilitetskoefficienten (P) for et stof, der kan trænge gennem membranen (N1, A)
 - angive de faktorer, som er bestemmende for permeabilitetskoefficientens størrelse (N1)
 - anvende permeabilitetskoefficient ved beregning af transport (flux) af et stof med uladede molekyler gennem en membran (N1)
- 1.3. LIGEVEGTSPOTENTIAL OG DIFFUSIONSPOTENTIAL**
- definere begrebet "en selektivt permeabel membran" (N2)
 - redegøre kvalitativt for oprindelsen til membranpotential over selektivt permeable membraner (N2, B&L)
 - definere ligevægtspotential (N2)
 - angive Nernst ligning for ligevægtspotential, og beskrive de enkelte faktorer, der er bestemmende for dette (N2, A, L, B&L)
 - angive at der medgår så (relativt) få ladninger til opladning af en membran til ligevægtspotential, at koncentrationen i væskerne af den permeerende ion ikke ændres måleligt (N2, A)
 - beregne ved hjælp af Nernst ligning om en given iontype er i ligevægt over en membran (N2, A, L)
 - definere diffusionspotential (N2)
 - redegøre kvalitativt for mekanismen bag et diffusionspotentials opståen og for de faktorer, som er bestemmende for dets størrelse (N2, B&L)
- 1.4. OSMOSE**
- definere begreberne "en semipermeabel membran" og "en ideel semipermeabel membran" (N1, N2)
 - definere osmose (N1, B&L)
 - redegøre kvalitativt for mekanismen ved osmose (N1, B&L)
 - definere osmotisk tryk (N1, B&L)
 - angive og anvende van't Hoffs ligning (N1, B&L)
 - angive hvilke faktorer der er bestemmende for størrelsen af det osmotiske tryk (N1, B&L)
- 1.5. DONNANLIGEVEGT**
- angive betingelserne for fremkomsten af en Donnanligevægt (N2, A, L, B&L)
 - angive udtrykket for ligevægtsfordelingen af de permeerende ioner (N2, B&L)
 - angive hvorledes membranpotential, Donnanpotential, kan beregnes med Nernst ligning (N2, B&L)
- 1.6. DEN LEVENDE CELLES MEMBRANPOTENTIAL**
- angive rimelige værdier under normale fysiologiske forhold for koncentrationerne af Na^+ , K^+ og Cl^- i axoplasma og ekstracellulærvæsken (A, L, B&L)
 - angive et eksempel på den uexciterede (hvilede) membrans relative gennemtrængelighed for ioner (nerven: $P_{\text{Na}} : P_{\text{K}} : P_{\text{Cl}} = 1 : 40 : 30$)
 - redegøre for hvorfor de to oven for anførte forhold bevirker, at der eksisterer en potentialforskel over membranen (hvilemembranpotential) (N2)
 - redegøre for de faktorer, som er bestemmende for hvilemembranpotentialets størrelse og fortegn (N2, B&L)
 - redegøre for den mekanisme (aktiv transport), der betinger opretholdelse i længere tid af den "skæve" ionfordeling over membranen (A, L, B&L)
 - redegøre for at membranpotential skal klassificeres som et diffusionspotential (og ikke som et ligevægtspotential), idet animalske membraner er permeable for mere end een iontype (N2)
- 1.7. TRANSPORT GENNEM CELLEMEMBRANER**
- 1.7.1. Passive transportmekanismer**
- redegøre for cellemembranens passive permeabilitetsegenskaber i relation til cellemembranens struktur (A, L)
 - beskrive de karakteristiske træk for transport ved simpel diffusion gennem cellemembraner (N1, N4, A, L)
 - angive hvilke typer af stoffer, som transporteres gennem cellemembranen ved simpel diffusion (N4, A, L)
 - angive hvilke typer af stoffer, som nødvendigvis må transporteres ved faciliteret diffusion ("carrier-mediated diffusion") (N4, A, L, B&L)
 - beskrive karakteristiske træk for faciliteret transport (mætningskinetik, kemisk specificitet, kompetitiv hæmning) (N4, B&L)

- beskrive at elektrodifusion sker gennem ionkanaler, som veksler mellem åben og lukket tilstand, afhængig af de fysiske (fx "voltage gated") eller kemiske ("ligand gated") påvirkninger, de er følsomme for (A, L)

1.7.2. Aktiv transport

- definere aktiv transport (A, L, B&L)
- beskrive de karakteristiske træk ved aktiv transport gennem en cellemembran (A, L, B&L)
- angive eksempler på aktive transportsystemer (Na^+/K^+ -ATPase og Ca^{2+} -ATPase)
- redegøre for de væsentligste betydninger af aktiv transport (opretholdelse af iongradienter og osmotisk ligevægt over membranen; stabilisering af cellevolumen; forudsætning for "sekundær aktiv transport") (A, L, B&L)

1.7.3. Cotransport (symport), antiport og "sekundær aktiv transport"

- beskrive at den ved aktiv transport etablerede Na^+ -gradient er det energetiske grundlag for transport af visse andre stoffers transport imod deres koncentrationsgradient ("sekundær aktiv transport") og angive eksempler herpå (Na^+ , glukose- og Na^+ , aminosyre-cotransport, Na^+/H^+ -antiport (udveksling)) (A, L, B&L)

2. ALMEN NERVEFYSIOLOGI (A: 637-645; L: 911-950; B&L: 30-41; Ø2)

2.1. PERIFERE NERVER

- definere nerveimpulsen: elektrisk signal (aktionspotential), som ledes uformindsket gennem hele axonets længde (B&L, A, L)
- angive rimelige værdier for hvilemembranpotential, tærskelpotential og aktionspotentialets spidspotential (B&L)
- redegøre for, at hvilemembranpotential påvirkes ved ændringer af den ydre K^+ -koncentration men ikke væsentligt af ændringer i den ydre Na^+ -koncentration (A, Ø2)
- beskrive begrebet "local response" i forbindelse med en subliminal ("subthreshold") stimulering (B&L)
- beskrive summation af subliminale stimuli samt det membranrespons efter første (konditionerende) stimulus, som muliggør summationen (pga. membranens capacitive egenskaber tager det en vis tid efter et subliminalt stimulus, før den subliminale depolarisering svinder. I den tid kan yderligere depolarisering med et nyt subliminalt stimulus være tilstrækkeligt til at tærskeldepolarisering opnås, jf. summation af EPSP'er ved interneuronal synaptisk transmission) (A, Ø2)
- redegøre for, at nerveimpulsen udløses ved katoden under stimulering med eksterne elektroder (ved katoden depolariseres membranen af den udadgående strøm, som indebærer tilføjelse af positive ladninger til membranens indside og fjernelse af positive ladninger fra udsiden) (B&L (Fig.3-2: øverste kurver er målt ved katoden), Ø2 (Fig.2-5: katode ved 0 cm))

2.1.2. Aktionspotential

- beskrive "alt eller intet"-loven (B&L, L)
- redegøre for ionteorien for aktionspotential (herunder de følgende ni punkter) (B&L, A, L, Ø2)
- redegøre for, at aktionspotentialets amplitude falder ved sænkning af den ydre natriumkoncentration (A, Ø)
- tegne med angivelse af tiden (abscisse) forløbet under aktionspotential af membranpotential-, natriumkonduktans- og kaliumkonduktansændringerne (B&L, L)
- beskrive funktionen af de to vigtigste spændingsafhængige ionkanal typer, som betinger aktionspotential (A, L)
- beskrive den selvforstærkende kobling mellem membrandepolarisering og natriumkonduktans (A, L)
- definere natriumkonduktansens inaktivering (inaktivering af de spændingsafhængige Na^+ -kanaler - trods fortsat depolarisering – indtil repolarisering har fundet sted) (A, L, B&L)
- redegøre for mekanismen bag den hurtige repolarisering og den efterfølgende hyperpolarisering (kombination af natriumkonduktansens inaktivering og den forøgede kaliumkonduktans) (B&L, L)
- definere begreberne absolut og relativ refraktærperiode og angive årsagen til disse perioder (B&L, L, Ø2)
- redegøre for "alt eller intet"-loven ud fra ionteorien (konstante ligevægtpotentialer for Na^+ og K^+ i forbindelse med tidsbestemt maksimum for natriumkonduktansen) (L)
- redegøre for at hvis natrium erstattes af kalium i ydermediet, så depolariserer membranen så aktionspotentialet blokeres og at forhøjet calciumkoncentration eller magnesiumkoncentration hæver tærsklen for udløsning af aktionspotential (Ø2)

2.1.3. Aktionspotentialets propagering

- skitsere et aktionspotential og de strømsløjfer i og omkring membranen, som medfører aktionspotentialets propagering (B&L, A, L)
- angive, ud fra viden om væskernes ionsammensætning og membranens øjeblikkelige permeabiliteter, hvilke ioner der fortrinsvis bærer aktionsstrømmene (strømsløjferne) ekstracellulært (Na^+ , Cl^-), intracellulært (K^+) og gennem membranen (Na^+ ind, K^+ ud) (Ø2)
- angive axondiameterens betydning for nerveledningshastigheden (B&L)
- beskrive betydningen af myelinisering for nerveledningshastigheden (saltatorisk impulsudbredning) (B&L, A, L)
- tegne med angivelse af tid (abscisse) det ekstracellulært afledede difasiske og monofasiske aktionspotential, og angive årsagen til, at det monofasiske har kortere varighed end det difasiske (det monofasiske AP optegnes under passage af en elektrode, mens det difasiske optegnes under passage af to elektroder) (Ø2)

3. CELLULÆR SIGNALERING/KOMMUNIKATION (A: 831-892; L: 848-894)

- beskrive principperne ved de fire typer af ekstracellulære signaler: parakrin, synaptisk, endokrin og autokrin signalering (A, L)
- redegøre for signalmolekyleres funktioner og levetider, herunder at acetylkolin kan udøve forskellige typer af reaktioner på målcellen afhængigt af dennes egenskaber (A, L)
- redegøre for nitrogenoxid (NO) som signalmolekyle (A, L)
- redegøre for funktionen af tre typer af receptorer på cellemembranens overflade: ionkanaler, G-protein-koblede receptorer og enzym-koblede receptorer (A, L)
- redegøre for G-proteineres opbygning og funktion (A, L)
- redegøre i store træk for cyklisk AMP (cAMP) i rollen som intracellulær messenger (A, L)
- redegøre for reguleringen af cAMP koncentrationen i cellen (A, L)
- redegøre for Ca^{2+} ionens rolle som intracellulær messenger (A, L)
- redegøre for syntesen af inositolfosfater og for IP_3 som en Ca^{2+} -frigivende messenger (A, L)
- beskrive at G-proteiner direkte kan regulere ionkanaler, herunder angive forskellen på funktionen af den muskarin-kolinerge receptor og den nikotin-kolinerge receptor (A, L)
- redegøre i korte træk for tyrosinkinaser, deres opbygning og signalvej (A, L)
- redegøre i korte træk for RAS aktivering af MAP Kinaser

4. IMPULSTRANSMISSION OVER CELLEGRÆNSER (A: 645-656; L: 935-951; B&L: 43-58) **DESUDEN NEDENSTÅENDE TILFØJELSER (SKREVET MED FED SKRIFT)**

- definere en synapse (A, L)
- angive at der findes to principielt forskellige transmissionsmekanismer: elektrisk transmission og kemisk transmission (A, L)
- redegøre for forskellen mellem de to transmissionsmekanismer (den elektriske synapse er en elektrisk lavresistent forbindelse, gap junction, mellem det præ- og postsynaptiske område, og under transmissionen ledes strømsløjfer direkte ind i det postsynaptiske membranområde. Fordel: transmission uden forsinkelse. Eksempel: hjertemuskelcellers elektriske kobling. Ved kemisk transmission er de præ- og postsynaptiske membranområder totalt adskilte, om end i nærkontakt. Det kemiske transmitterstofs præsynaptiske frigørelse, diffusion over til og virkning på den postsynaptiske membran kræver tid (*synaptisk forsinkelse*), men kemisk transmission muliggør funktionel mangfoldighed: excitatoriske og inhibitoriske synapser, transmission med forstærkning, regulering m.m.) (A, L)

4.1. NEUROMUSKULÆR TRANSMISSION

- definere begrebet motorisk enhed (**et motorisk neuron og de muskelfibre (3 – 1000), som neuronet innerverer**)
- beskrive i grove træk den neuromuskulære endeplades struktur (terminale axon, hvori acetylkolin syntetiseres (mitokondrier, vesikler), den præsynaptiske membran, den synaptiske spalte og endelig den postsynaptiske membran, der er tæt forsynet med acetylkolinfølsomme receptorer)
- redegøre for den elektriske impulsoverførsel fra det terminale axon via endepladeregionen til og med igangsætning af muskelfiberens aktionspotential
- beskrive kalciums rolle for acetylkolinfrigørelsen
- beskrive at acetylkolin, som frigøres fra den præsynaptiske region, diffunderer over den synaptiske spalte og bindes til receptorer på den postsynaptiske membran, samt at acetylkolin spaltes af kolinesterasen og dermed hurtigt elimineres
- **beskrive at acetylkolinets spaltningsprodukter (kolin og eddikesyre) diffunderer tilbage til den motoriske nerveterminal og her resyntetiseres og deponeres som acetylkolin**
- beskrive acetylkolinets virkning på den postsynaptiske membrans ionpermeabilitet og disse ændringers betydning for fremkomsten af endepladepotentialet
- definere et endepladepotentiale (et lokalt, ikke propagerende postsynaptisk potential, som skyldes permeabilitetsændringer i den postsynaptiske membran og medfører depolarisering til fyringstærskel i naboområdet)
- redegøre for endepladepotentialets funktion ved impulstransmissionen (endepladepotentialet søger mod en værdi på ca. -15 mV og medfører derved depolarisering af den omgivende, excitable muskelfibermembran til over tærskelværdien. **Derfor overføres ethvert aktionspotential i den motoriske nerve til et aktionspotential i muskelfiberen**)
- beskrive endepladepotentialets tidsforløb og rumlige udbredning (**ved forhindring af aktionspotentialets udløsning ved curarisering kan man med mikroelektroder registrere endepladepotentialet indtil ca. 4 mm fra endepladeregionen. Denne udbredning uden for endepladen skyldes en passiv (ikke propagerende) elektrotonisk proces**)
- **beskrive miniature-endepladepotentialet i forbindelse med kvantefrigørelsen af acetylkolin (vesikkelhypotesen) og sammenhængen mellem miniaturepotentialerne og endepladepotentialet**

- angive måder hvorpå den synaptiske transmission kan påvirkes: 1) præsynaptisk membran: ændret frigørelse af transmitter (fx elimineret ved forgiftning med botulinustoxin, udskilt fra bakterier, der vegeterer under anaerobe forhold i fx konserverede madvarer ("pølseforgiftning")), 2) synaptisk spalte: nedsat elimineringshastighed af acetylkolin med anti-kolinesteraser, hvorved endepladepotentialets størrelse og varighed øges. Fx er plantealkaloidet fysostigmin (terapeutisk anvendelse) samt visse krigsgasser og en række insekticider (toxiner med irreversibel effekt) anti-kolinesteraser, 3) postsynaptisk membran: receptorblokada (fx med curare og curare lignende stoffer)

4.2. INTERNEURONAL TRANSMISSION

- angive at i centralnervesystemet har nogle synapser en exciterende (depolariserende) virkning på neuronets dendritter og somamembran (dvs. forøger tendensen til start af et propageret aktionspotential fra axonhøjen), mens andre synapser modvirker denne tendens (hæmmende synapser)
- redegøre for det excitoriske postsynaptiske potential (EPSP): 1) postsynaptiske konduktansændringer og ionbevægelser bag EPSP (foruden øget natriumkonduktans, som medfører en indadrettet, depolariserende Na^+ -strøm, er også kaliumkonduktansen forøget således, at den postsynaptiske membrans potential under påvirkning af transmitteren søger mod en værdi ("reversal potential" mellem ligevægtpotentialerne for Na^+ og K^+) på ca. 0 mV), og 2) den resulterende strømudbredning, som kan medføre udløsning af et aktionspotential i axonhøjen (en elektrisk strøm vil løbe fra de depolariserede områder (dendritter, soma) mod axonhøj og axon, som derved depolariseres - evt. til axonhøjens (særligt lave) fyringstærskel)
- redegøre for konduktansændringer og ionstrømme, som ligger til grund for det inhibitoriske postsynaptiske potential (IPSP): (pga. øget K^+ - eller Cl^- -konduktans ligger "reversal potential" nær ligevægtpotentialerne for K^+ og Cl^- , og strømme af disse ioner vil modvirke somaets depolarisering, evt. medføre hyperpolarisering mod -80 mV)
- redegøre for at der til start af et propageret aktionspotential i neuronets tilhørende axon kræves en samtidig aktivering af et stort antal exciterende synapser, herunder for vekselvirkningen (summation) mellem EPSP'er og IPSP'er
- angive at salte af aminosyrerne glutaminsyre og asparaginsyre er vigtige excitoriske neurotransmittere, og at glycin og γ -aminosmørsyre er den vigtigste inhibitoriske neurotransmitter.

5. ALMENE SENSORISKE RECEPTORMEKANISMER (N3; Ø3; A: 866-870)

- definere en sensorisk receptor: en biologisk transducer, som omformer fysisk eller kemisk energi til elektrisk energi i form af membranpotentialændringer
- definere en sensorisk receptors adækvate stimulus
- angive en inddeling af sensoriske receptorer efter den fysiske karakter af det adækvate stimulus
- beskrive fælles træk ved funktionen af alle sensoriske receptorer: omsætning af absorberet energi til et receptorpotential (generatorpotential) og transformation af receptorpotentialet til impulser i det tilhørende afferente axon med en frekvens, som stiger med stimulationsstyrken
- beskrive typer af receptorsystemer (primære, sekundære og tertiære receptorer)
- angive at et sensorisk neuron formidler information til centralnervesystemet inden for et frekvensområde på ca. 2 Hz – 300 Hz
- redegøre for forskellige adaptationsmønstre (fuldstændig og ufuldstændig adaptation: fasiske henholdsvis toniske receptorceller) og for deres funktionelle betydning (fasiske receptorer informerer kun om indtrufne påvirkningsændringer, mens toniske receptorer tillige informerer vedvarende om konstant påvirkning)
- beskrive at adaptation kan bero på ændringer knyttet til forskellige trin i transmissionssystemet samt til centrale mekanismer
- angive tre K^+ -kanaltyper, som er væsentlige for kontrol af fyringsfrekvensen: "forsinkede K^+ -kanaler" sikrer hurtig afslutning af hver impuls; "tidlige K^+ -kanaler" sikrer muligheden for lav frekvens ved at hæmme depolariseringshastigheden; " Ca^{2+} -aktiverede K^+ -kanaler" medfører adaptation)
- definere en sensorisk receptors dynamikområde (forholdet mellem største og mindste stimuleringsenergi, som receptoren kan håndtere) og angive størrelsesordenen for fotoreceptorers og akustiske mekanoreceptorers dynamikområde (henholdsvis 10^{10} og 10^{11}); for at dette kan indkodes i frekvensbåndet 2-300 Hz, indgår bl.a. centralt betinget adaptation, såkaldt "volumenkontrol", i sådanne receptors funktion

6. ALMEN MUSKELFYSIOLOGI (A: 961-965; L: 774-783; B&L: 269-304, 315-316, 329-330, 332-338, 342-346, 365; Ø4)

6.1. ALMENT OM KONTRAKTILITET

- beskrive det molekulære grundlag for kontraktilitet (sarkomeret, "sliding filament model") (A, L, B&L)
- angive de vigtigste ATP-kilder under kontraktionsprocessen fra 1) frit ATP (ringe mængde, kun tilstrækkeligt til ca. 10 enkeltkontraktioner), 2) hurtig transfosforylering mellem ADP og kreatinfosfat (CP): $\text{ADP} + \text{CP} \rightarrow \text{ATP} + \text{C}$, 3) anaerob glykolyse, 4) oxydativ fosforylering af ADP (B&L)
- redegøre i grove træk for de funktionelle forskelle mellem 1) skeletmuskulatur (kun kontrolleret af det somatiske nervesystem; adskilte fibre; hurtigt system pga. Ca^{2+} -mobilisering ved hvert sarkomer), 2) hjertemuskulatur (funk-

tionelt syncytium med elektriske synapser (gap junctions); autorytmik med frekvensmodulation via autonom innervation) og 3) glat muskulatur (stor heterogen gruppe af korte fibre uden tværstribe; ofte funktionelle syncytier; bevaret evne til celledeling; tonus med overlejlrede langsomme og ofte langvarige kontraktioner, kontrolleret af det autonome nervesystem i forbindelse med forskellige modulerende faktorer, fx hormonale) (A, B&L)

6.2. KONTRAKTIONSTYPER OG MEKANISKE EGENSKABER FOR EN TVÆRSTRIBET SKELETMUSKEL

- definere hvad der forstås ved en isometrisk og en isotonisk kontraktion (Ø4)
- definere begrebet mekanisk latenstid: tiden fra stimulering (aktionspotentialets depolariseringsfase) til mekanisk respons (isometrisk kraftudvikling). Perioden dækker over excitations-kontraktionskoblingen (Ø4)
- tegne længde-spændingsdiagrammet for en muskel i hvile og under isometrisk kontraktion (B&L)
- tegne sammenhængen mellem den isometriske kontraktile kraft og muskellængden ved forskellige strækningsgrader (B&L)
- beskrive stimuleringsfrekvensens indflydelse på den isometriske kontraktionskraft, og i forbindelse hermed skitsere isometrisk 1) enkeltkontraktion, 2) summation efter to eller flere stimuli og 3) glat tetanus (B&L)
- redegøre for at der kræves stimulering med en vis minimumsfrekvens (fusionsfrekvens) for at opnå maksimal kontraktionskraft (glad tetanus): konstant maksimal aktivering er ikke mulig ved lavere frekvenser pga. faldende intracellulær Ca^{2+} -koncentration mellem stimulationerne) (B&L)
- skitsere hvorledes forkortningshastigheden ved den isotoniske kontraktion afhænger af belastningen, når musklen forkorter sig fra samme udgangslængde (B&L)
- angive at den initiale (maksimale) isotoniske forkortningshastighed er uafhængig af stimuleringsfrekvensen, idet det kontraktile system opnår fuld aktivering allerede efter første stimulus (Ø4)
- skitsere den ydre mekaniske effekt som funktion af belastningen (effekten er maksimal ved moderate belastninger, dvs. ca. 1/3 af den maksimale belastning, som kan bæres af musklen) (B&L)
- beskrive at muskelkraften ved store belastninger kan overstige den maksimale kraft, som kontraktionsmekanismen i sig selv kan yde (excentrisk kontraktion) (B&L)

6.3. MUSKELFIBERENS FUNKTION I RELATION TIL FINSTRUKTUREN

- beskrive hvilke ændringer der sker i de to filamentsystemers indbyrdes placering (i) under passiv strækning, (ii) når fiberen forkorter sig under kontraktion (belastningsafhængig sarkomerforkortning med proportionalt tilsvarende muskelforkortning og (iii) når fiberen kontraherer sig isometrisk (næsten ingen forskydning)
- angive titinfilamenternes placering og deres sandsynlige funktion: sikring af myosinfilamenternes centrering i sarkomeret (yder et væsentligt bidrag til fiberens hvilespænding) (A)
- beskrive tværbroernes betydning for "sliding filament" mekanismen under kontraktionen (A, L, B&L)
- redegøre for sammenhængen mellem størrelsen af den isometriske kontraktionskraft og fiberens sarkomerlængde (B&L)

6.4. EXCITATIONS-KONTRAKTIONSKOBLINGEN I TVÆRSTRIBET MUSKULATUR

- beskrive oversigtligt begivenhedsforløbet af excitations-kontraktionskoblingen (A, B&L)
- redegøre for den funktionelle betydning af muskelaktionspotentialet som "trigger"-mekanisme for udløsning af kontraktionsprocessen med "alt-eller-intet" karakter (aktionspotentialets udslag fra ca. -90 mV til $+30$ mV sammenholdes med, at kontraktionsresponsen allerede begynder ved depolarisering til ca. -50 mV, som er tærsklen for åbning af Ca^{2+} -frigørelseskanalerne i det sarkoplasmatiske reticulum) (B&L)
- angive at T-tubuli fungerer som elektrisk signalsystem mellem overflademembranen og det sarkoplasmatiske reticulum (B&L)
- redegøre for betydningen af det sarkoplasmatiske reticulum for den intracellulære Ca^{2+} -koncentration og dermed for kontraktionens aktivering og for relaksation (A, B&L)
- redegøre for udvikling af muskelstivhed, rigor (A)
- tegne, med angivelse af koordinater, membranpotentialvariationerne som funktion af tid for en pacemakercelle i hjertet (sinusknuden) og angive de tilgrundliggende ionstrømme (konduktansændringer) (B&L)
- tegne som funktion af tid et aktionspotential og det resulterende kontraktionsrespons i (a) skeletmuskelceller (enkelkontraktion) og (b) hjertemuskelceller (B&L:(Fig.18-3; Fig.22-2, tidsakse Fig.22-1), Ø4)
- redegøre for forskellen mellem skeletmuskelfibre og hjertemuskelceller med hensyn til mobilisering af aktiverende Ca^{2+} : skeletmuskelfibre aktiveres (næsten) udelukkende af Ca^{2+} fra det sarkoplasmatiske reticulum (SR) og kan derfor kontrahere sig i Ca^{2+} -frit medium. Hjertecellers kalcium-depot i SR er utilstrækkeligt til normal kontraktion, som derfor kræver influx af ekstracellulært kalcium gennem cellemembranen. Hjertekontraktionen svækkes eller går i stå ved for lav ekstracellulær Ca^{2+} -koncentration (B&L, Ø4)